

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H. J. Dengler, Prof. Dr. H.-A. Kühn,
Prof. Dr. H.-G. Lasch

Der Wert der Serumlipase-Bestimmung und der Provokationstests für die Diagnostik von Pankreaserkrankungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Hartmut Sommer
aus Bad Nauheim (Kr. Friedberg)

Gießen 1968

1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H. J. Dengler, Prof. Dr. H.-A. Kühn,
Prof. Dr. H.-G. Lasch

Der Wert der Serumlipase-Bestimmung und der Provokationstests für die Diagnostik von Pankreaserkrankungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Hartmut Sommer
aus Bad Nauheim (Kr. Friedberg)

Gießen 1968

Hof- und Waisenhaus-Buchdruckerei Kassel

Dekan: Prof. Dr. H. Rettig
Referent: Prof. Dr. H.-A. Kühn
Korreferent: Prof. Dr. L. Róka
Tag der mündlichen Prüfung: 16. 12. 1969

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	9
II. Literaturübersicht	11
III. Methodik	15
IV. Eigene Untersuchungen	
Übersicht über die eigenen Untersuchungen	17
A. Untersuchungen zur Methodik	19
B. Untersuchungen zum physiologischen Verhalten der Lipase und Amylase	23
C. Die Serumlipase und -amylase in pathologischen Fällen; Provokationstests	32
V. Diskussion	49
VI. Zusammenfassung	57
VII. Literaturverzeichnis	59

I. Einleitung

Die Diagnose von Pankreaserkrankungen ist häufig schwierig zu stellen, da die Symptomatik uncharakteristisch sein kann und die topographischen Verhältnisse, die große Funktionsreserve und die Fähigkeit des Pankreas zur schnellen Restitution nach einer Entzündung die diagnostischen Möglichkeiten einschränken (15, 16, 26). Es sind deshalb für eine exakte Diagnose oft verschiedene, spezielle Untersuchungen nötig.

Von den einfachen Laboratoriumsuntersuchungen ist am wichtigsten der Nachweis der „Fermententgleisung“ (Katsch, 1923), d. h. des gesteigerten Übertritts von Verdauungsfermenten des Pankreas in das Blut. Diese Fermententgleisung wird durch Bestimmung der pankreatogenen Serumenzyme nachgewiesen.

Da die Trypsinbestimmung durch den hohen Antitrypsintiter im Blut (12) erschwert ist und für die Lipasebestimmung im Serum keine den klinischen Bedürfnissen entsprechende Methode zur Verfügung stand, wurden bisher Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse laborchemisch fast ausschließlich mit Hilfe der Serum- oder Urindiastasebestimmung nachgewiesen. Dieses Vorgehen reicht jedoch in der Regel nicht zur Diagnostik von chronischen Pankreopathien aus, da diese meist ohne eine Amylase-Erhöhung einhergehen. Für diese Fälle stehen nach Creutzfeldt (11) zur weiteren Funktionsprüfung des Pankreas folgende Untersuchungsmethoden zur Verfügung:

1. indirekte Methoden:

Stuhluntersuchung, Blutresorptionskurven, Inselfunktionsprüfung

2. direkte Methoden:

fraktionierte Duodenalsaftuntersuchung, Trypsin- und Chymotrypsinbestimmung im Stuhl, Provokationstests, neuerdings auch eine verbesserte Röntgendiagnostik.

Die indirekten Methoden erlauben nur eine bedingte Aussage über den Funktionszustand des exokrinen Pankreas und sind relativ unempfindlich. Von den direkten Methoden ist besonders die fraktionierte Duodenalsaftuntersuchung nach Sekretin- und Pankreozyminreiz gebräuchlich (16). Dieser Test ist jedoch recht aufwendig und zeit-

raubend, nur in einem spezialisierten Labor durchführbar und für den Patienten unangenehm (12, 15, 37, 52). Technisch einfacher sind die Provokationstests mit Untersuchung der Serumenzyme, die zwar nichts über die exkretorische Funktion des Pankreas aussagen, die aber Störungen im Sekretionsvorgang der Enzyme anzeigen und daher mit Hilfe der Fermententgleisung auch dann noch chronische Pankreopathien aufdecken können, wenn die Serumenzyme normal sind. Solange aber keine guten Provokationsmittel zur Verfügung standen, vermochten diese Tests keine große Rolle in der Pankreasdiagnostik zu spielen. Dies änderte sich erst, als mit den beiden Hormonen Sekretin und Pankreozymin zwei physiologische und besser wirksame Stimulantien erhältlich wurden.

Nach Meinung verschiedener Autoren (5, 8, 15, 25, 27, 46, 48) hat die Bestimmung der Serumlipase größeren klinischen Wert als die der Amylase, die nicht so organspezifisch ist (12) und bei einer akuten Pankreatitis nur so kurzzeitig erhöht sein kann, daß sie der laborchemischen Erfassung entgeht. Es fehlte bisher jedoch eine Bestimmungsmethode für die Serumlipase, die den Anforderungen der Klinik genügt (besonders was die Inkubationsdauer anbetrifft). Als Weber (48) eine einfache und nicht zu lang dauernde Methode angab, erschien es uns sinnvoll zu prüfen, ob dadurch die labordiagnostischen Möglichkeiten zur Erkennung einer Pankreatitis verbessert und der Wert der Provokationstests erhöht werden kann. Außerdem führten wir Untersuchungen zum physiologischen Verhalten der Serumlipase durch.

II. Literaturübersicht

Die früher übliche, von Wohlgemuth (1908) angegebene Methode zur Bestimmung der Serumamylase wurde in letzter Zeit weitgehend von neueren Methoden verdrängt. Dabei bewährte sich besonders die photometrische Bestimmung nach Smith und Roe (38).

Für die Bestimmung der Serumlipase erlangten in früheren Jahren besonders die Methoden von Willstätter und Mitarbeitern (51) und die von Cherry und Crandall (6) größere Bedeutung. Besonders letztere bewährte sich in der Klinik (4, 8, 23), konnte sich jedoch nicht gegenüber der Amylasebestimmung durchsetzen — vor allem wegen der langen Inkubationszeit (24 Stunden) und der Instabilität der Olivenöl-Emulsion, die als Substrat diente. Bei beiden Methoden wurden die durch die Lipase freigesetzten Fettsäuren titrimetrisch bestimmt.

Von Cherry und Crandall (6) wurde erstmals streng zwischen der Lipase, die vorwiegend auf Triglyceride mit längerkettigen Fettsäuren wirkt, und der Esterase, die einfache, kurzkettige Ester hydrolysiert, unterschieden. Dieser Definition schlossen sich andere Autoren an (22, 25, 30). Die Lipase, die keine absolute, sondern nur relative Substratspezifität besitzt (25, 30, 46), wirkt fast nur auf emulgierte Ester (14, 36). Sie stammt hauptsächlich aus der Bauchspeicheldrüse, während sich die Esterase, die zonelektrophoretisch von der Lipase abtrennbar ist (36), vor allem in der Leber findet (22, 30).

In sehr kleinen Mengen soll die Lipase auch in anderen Organen vorkommen (48), besonders in der Darmmucosa und Leber, doch steht dies nicht außer Zweifel (14, 33, 39). Sie gilt als sehr spezifisch für das Pankreas (22, 23, 49), jedoch können erhöhte Werte im Serum auch bei einer Niereninsuffizienz auftreten (49).

Eine Verbesserung der Methode von Cherry und Crandall, besonders bezüglich der Inkubationszeit (nur 4 Stunden), gab Tietz (46) an. Diese Methode wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen in der Folgezeit angewendet. Eine wesentliche Voraussetzung dafür war die Möglichkeit, stabile Olivenöl-Emulsionen herzustellen (13). Neben der 1965 von Weber (48) angegebenen und in dieser Arbeit benutzten Methode wurde von Roe und Byler (34) eine Methode veröffentlicht, die sogar nur eine Stunde Inkubationszeit erfordert. Beide Methoden gehen auf die von Cherry und Crandall (6) und auf die von Tietz (46) zurück.

Die Messung erfolgt durch Titration der aus Olivenöl freigesetzten Fettsäuren. Die Bestimmung nach Roe und Byler bewährte sich ebenso zur Pankreasdiagnostik (44) wie die nach Weber (31, 49).

Vor kurzem wurde von der pharmazeutischen Industrie eine Methode mit Fertigreagenzien zur photometrischen Lipasebestimmung auf den Markt gebracht ¹. Diese Methode wurde zum Vergleich ebenfalls in der vorliegenden Arbeit benutzt.

Archard und Clerc (1) beobachteten 1901 im Tierexperiment am Kaninchen erstmals nach Injektion von Pilocarpin einen Anstieg der Serumamylase. Der Enzymanstieg auf ein Stimulans hin wurde 1945 von Ferrando (17) und unabhängig davon gleichzeitig von Lagerlöf (25) angewendet, um auch bei normalen Serumenzymwerten eine Pankreaserkrankung nachweisen zu können. Diese „Provokationstests“, bei denen Serumenzymbestimmungen vor und nach Stimulation der Bauchspeicheldrüse durchgeführt werden, wurden zunächst vorwiegend mit unspezifischen Substanzen — entweder einzeln oder in Kombination miteinander verwendet — durchgeführt, wobei folgende Effekte angestrebt wurden (15):

1. Stimulation der Pankreassaftproduktion (Sekretin)
2. Stimulation der Enzymproduktion (Parasympathomimetika)
3. Blockade der Abflußwege des Pankreasgangsystems (Morphin).

Von diesen Stimulantien wirkt nur das 1902 von Bayliss und Starling entdeckte Sekretin spezifisch auf die Bauchspeicheldrüse: unter seinem Einfluß produzieren die Zellen der Pankreasgänge einen an Flüssigkeit und Bikarbonat reichen Pankreassaft. Lange Zeit war besonders die Kombination von Morphin und Sekretin bzw. Methacholin, einem Parasympathomimetikum, als Provokationsmittel gebräuchlich; jedoch wurden damit sehr unterschiedliche und sich zum Teil widersprechende Resultate erzielt. Dreiling (15) stellte eine tabellarische Literaturübersicht über die bis dahin erzielten Testergebnisse auf und übte auch aufgrund umfangreicher eigener Untersuchungen (bei denen aber nur die Amylase bestimmt wurde) scharfe Kritik an den Provokationstests. Nach seiner Meinung hängen die Testergebnisse bei jeder Versuchsperson von vier Faktoren ab:

¹ Fa. Haury, München

1. dem Funktionszustand des Sphincter Oddi,
2. demjenigen des Pankreasgangsystems,
3. dem Vorhandensein oder Fehlen einer Entzündung im sezernierenden Drüsengewebe und
4. dem Ausmaß an funktionstüchtigem Parenchym.

Zwischen diesen vier unabhängigen Variablen und den möglichen Testergebnissen läßt sich nach Meinung Dreilings nur eine undeutliche Beziehung herstellen, so daß der Testausfall nur bedingte Rückschlüsse auf den Zustand des Pankreas zuläßt.

Nach dieser Kritik wurde es zunächst um die Provokationstests wieder still, und man ging mehr zu den zuverlässigeren (11, 16) fraktionierten Duodenalsaftuntersuchungen über, die jedoch, wie Dreiling ebenfalls feststellte (16), den Nachteil haben, daß

1. eine außerordentlich sorgfältige Technik nötig ist,
2. viel Zeit in Anspruch genommen wird und sie
3. für den Patienten unangenehm sind.

Zusätzlich zu den Duodenalsaftuntersuchungen wurden jedoch auch immer wieder Serumenzymbestimmungen durchgeführt. Sun und Shay (40) kamen zu dem Schluß, daß dadurch der Wert der Duodenalsaftuntersuchung nach Sekretinreiz stark erhöht wird. Auch Lopusniak und Bockus (27) sprachen sich positiv aus.

Als das 1943 von Harper und Raper (21) entdeckte Pankreozym in den Handel kam, und damit neben Sekretin ein zweites, spezifisch auf das Pankreas wirkendes Hormon zur Verfügung stand, wurde eine Verbesserung der Provokationstests möglich (11, 40). Pankreozym, das bisher noch nicht von Cholecystokinin getrennt werden konnte, bewirkt eine Permeabilitätssteigerung der Membranen der Acinuszellen und dadurch eine gesteigerte Sekretion der Pankreasenzyme (21). Die beiden Hormone, Pankreozym und Sekretin, werden vorwiegend in der Dünndarmschleimhaut freigesetzt (21). Sie haben bis heute alle übrigen Provokationsmittel für die fraktionierte Duodenalsaftuntersuchung und auch für die Provokationstests verdrängt.

Außer von Sun und Shay (40) wurde Pankreozym besonders von Marks und Tompsett (28) und von Burton und Mitarbeitern (5) als

Provokationsmittel benutzt. Die Serumlipase erwies sich — sofern sie mitbestimmt wurde — als besserer Indikator einer Pankreaserkrankung als die Amylase (5, 40). Wegen der vielen unterschiedlichen Lipase-Bestimmungsmethoden — es wurde hier nur eine Auswahl davon vorgestellt — sind die Ergebnisse früherer Veröffentlichungen nur schwer miteinander zu vergleichen.

Während der Wert der Serumenzymbestimmung zur Diagnose einer akuten Pankreatitis außer Frage steht, trifft dies nicht für die anderen Pankreaserkrankungen zu. Durch Anwendung von Sekretin und Pankreozymin haben aber nach den Ergebnissen der zuletzt zitierten Autoren die Provokationstests an Wert gewonnen, und auch die Bestimmung der Serumlipase scheint zu einer größeren Zahl positiver Tests beizutragen.

III. Methodik

a) Serumenzym-Bestimmungen

Bei allen Untersuchungen wurde die Serumlipase nach der Methode von Weber (48) bestimmt: 0,2 ml Serum werden zusammen mit einer auf pH 8,0 gepufferten Olivenöl-Emulsion für 4 Stunden bei 37° C in einem Wasserbad inkubiert. Während dieser Zeit spaltet die Serumlipase die Esterbindungen der im Olivenöl enthaltenen Triglyzeride, so daß anschließend die auf diese Weise entstandenen freien Fettsäuren mit 0,05 n NaOH gegen Thymolphthalein als Indikator titriert werden können. Bei jeder Bestimmung läuft ein Leerwert mit inaktiviertem Serum mit. Die Differenz der zur Titration des Analysen- und des Leerwerts benötigten Milliliter Natronlauge dient, auf Standardbedingungen umgerechnet und in Internationalen Einheiten (IE) ¹ ausgedrückt, als Maß für die Lipase-Aktivität.

Die Serumamylase wurde nach der Methode von Smith und Roe (38) bestimmt: 1,0 ml Serum wird zusammen mit einer Stärkelösung für 30 Minuten bei 37° C und bei pH 7,2 inkubiert, so daß es durch Einwirkung der Serumamylase zur Spaltung der Stärke in Oligo- und Disaccharide kommt. Der Grad der Stärkespaltung kann nach Zugabe von Lugol'scher Lösung mittels der Jod-Stärke-Reaktion photometrisch bestimmt werden, wobei ein Leerwert mit inaktiviertem Serum zum Vergleich dient. Die Angabe der Werte erfolgt in Einheiten nach Smith und Roe (SRE) ².

Alle Lipase- und Amylasebestimmungen wurden doppelt ausgeführt, und in der Regel wurden bei jedem Serum beide Enzyme untersucht. Die Enzymbestimmung erfolgte im Nüchternblut und wurde am Tage der Blutentnahme durchgeführt, oder das Serum wurde — wenn dies nicht möglich war — bis zum nächsten Tag bei 4° C im Kühlschrank aufbewahrt.

An einigen Seren wurde zum Vergleich eine Lipase-Bestimmungsmethode benutzt, bei der Fertigreagenzien verwendet werden ³: dabei werden von einem Trioleinester (Polyoxyaethylen-Sorbitantrioleat)

¹ 1 IE = $\mu\text{Mol NaOH/min/1000 ml Serum}$

² 1 SRE = $\frac{\text{Leerwert} - \text{Analysenwert}}{\text{Leerwert}} \times 1000$

³ Fa. Haury, München

bei 37 °C innerhalb von einer Stunde durch die Serumlipase in Gegenwart von Natriumcholat freie Fettsäuren abgespalten. Diese werden vor und nach Einwirkung der Lipase auf das Substrat als Kupfersalze photometrisch bestimmt. Dabei ist 1 Einheit diejenige Lipasemenge, die bei pH 8,0 und 37 °C ein Mikromol freie Fettsäuren pro Minute freisetzt.

b) Provokationstests

Die Provokationstests führten wir in folgender Weise durch: dem nüchternen Patienten wurde Blut abgenommen und anschließend das Provokationsmittel intravenös injiziert. Dafür benutzten wir Sekretin¹ (100 Einheiten³) oder Pankreozymin² (95 Einheiten³). Weitere Blutentnahmen (jeweils ca. 10 ml) erfolgten 1/2 Std., 1 Std. und 2 Stunden nach der Injektion des Provokationsmittels.

Als Nebenwirkung wurden in einigen Fällen, besonders nach Pankreozymin, kolikartige Schmerzen im Oberbauch angegeben. Bei zu schneller Injektion beobachteten wir Nebenerscheinungen von seiten des Kreislaufsystems (Heißwerden des Kopfes, leichtes Schwindelgefühl u. ä.); unter Umständen kann an der Injektionsstelle eine Thrombophlebitis auftreten. Ernsthre Komplikationen beobachteten wir jedoch nicht.

c) Tierversuche

Die in dieser Arbeit ebenfalls durchgeführten Tierversuche wurden an männlichen Wistar-Ratten vorgenommen, die alle aus der gleichen Zucht stammten und ein Körpergewicht von etwa 200 g hatten. Die Tiere wurden bis zu Versuchsbeginn mit Altromin®⁴ ernährt. Teilweise wurden die Versuche in Nembutal®⁵-Narkose durchgeführt (0,07 ml einer 8,4 %igen Nembutal-Lösung pro 10 g Körpergewicht intraperitoneal). Das Blut wurde nach Dekapitieren der Tiere gewonnen.

¹ Fa. Boots, Nottigham/England, Charge Nr. 50 u. 63

² Fa. Boots, Nottigham/England, Charge Nr. 26 u. 27

³ bestimmt nach der Methode von Crick, Harper u. Raper

⁴ Altromin GmbH, Lage (Lippe)

⁵ Deutsche Abott GmbH, Ingelheim am Rhein

Übersicht über die in dieser Arbeit vorgenommenen eigenen Untersuchungen

A. Untersuchungen zur Methodik

1. Abhängigkeit von Enzymaktivität und -konzentration
2. Genauigkeit der Bestimmungsmethoden
3. Haltbarkeit der Lipase und Amylase im Serum

B. Untersuchungen zum physiologischen Verhalten der Lipase und Amylase

1. Normalwerte für die Serumlipase und -amylase
2. Lipase- und Amylasewerte nach Sekretin- und Pankreozymin-reiz bei Normalpersonen
3. Tagesschwankungen im Lipasespiegel
4. Abhängigkeit der Serumlipase von der Ernährung
 - a) beim Menschen
 - b) beim Versuchstier
5. Wird oral verabreichte Lipase resorbiert?
 - a) beim Menschen
 - b) beim Versuchstier

C. Die Serumlipase und -amylase in pathologischen Fällen; Provokationstests

1. akute Pankreatitis
2. chronische Pankreatitis
3. Pankreascarcinom
4. exkretorische Pankreasinsuffizienz
5. totale Pankreatektomie
6. Leber- und Gallenleiden
7. Verschiedene Diagnosen

IV. Eigene Untersuchungen

A. Untersuchungen zur Methodik

1. Abhängigkeit von Enzymaktivität und -konzentration

In Vorversuchen wurde die Abhängigkeit der Lipase- und der Amylaseaktivität von deren Konzentration im Serum gemessen.

Es wurde das Serum eines Pankreatitiskranken in verschiedenem Verhältnis mit dem Serum eines Gesunden gemischt und die betreffenden Lipaseaktivitäten bestimmt. Dieses Vorgehen ist notwendig, da die Lipaseaktivität unter anderem von der Albuminkonzentration abhängt, so daß eine Verdünnung des Serums etwa mit Aqua destillata zu fehlerhaften Ergebnissen führen würde (48). Es besteht eine lineare Beziehung zwischen Lipaseaktivität und -konzentration (Abb. 1).

Auf gleiche Weise wurde die Abhängigkeit der Amylaseaktivität, gemessen nach Smith und Roe, und der Amylasekonzentration geprüft. Sie ist, wie Abb. 2 zeigt, ebenfalls linear. Eine lineare Korrelation zur Konzentration bestand auch — solange eine Substratsättigung vorlag — bei der Aktivitätsmessung von Schweinelipase¹, die in den Versuchen des Abschnitts B, 5 benutzt wurde. Dabei wurde die Schweinelipase, die einen sauren pH-Wert hatte, mit Tris-Puffer (pH 8,0) in verschiedenem Verhältnis verdünnt. Es ergaben sich dabei für 1 mg Schweinelipase etwa 1210 IE.

2. Genauigkeit der Bestimmungsmethoden

Wir führten an einem Normalserum und an einem Serum mit leicht erhöhter Lipase- und Amylaseaktivität eine zehnfache Bestimmung der Serumenzyme durch, um die Genauigkeit der erzielten Ergebnisse und die Zuverlässigkeit der Methoden zu ermitteln. Es wurde der Mittelwert ($\bar{x}$), die Standardabweichung (s) und der Variationskoeffizient ($V = \frac{s}{\bar{x}} \times 100 \%$), der ein Maß für die Genauigkeit der Methode darstellt, errechnet. Den Variationskoeffizienten für die Doppelbestimmung jeder Serumprobe ermittelten wir aus allen möglichen Kombi-

¹ Fa. Serva, Heidelberg

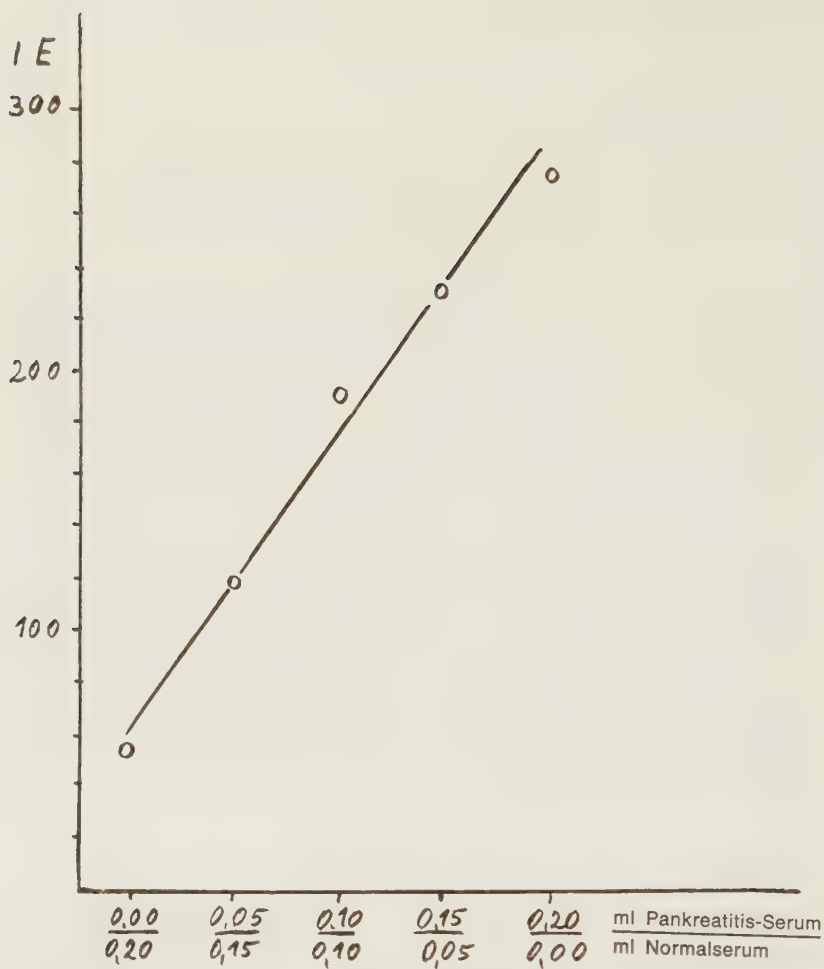


Abb. 1: Abhängigkeit der Lipaseaktivität (Ordinate) von der Lipasekonzentration im Serum (Abszisse).

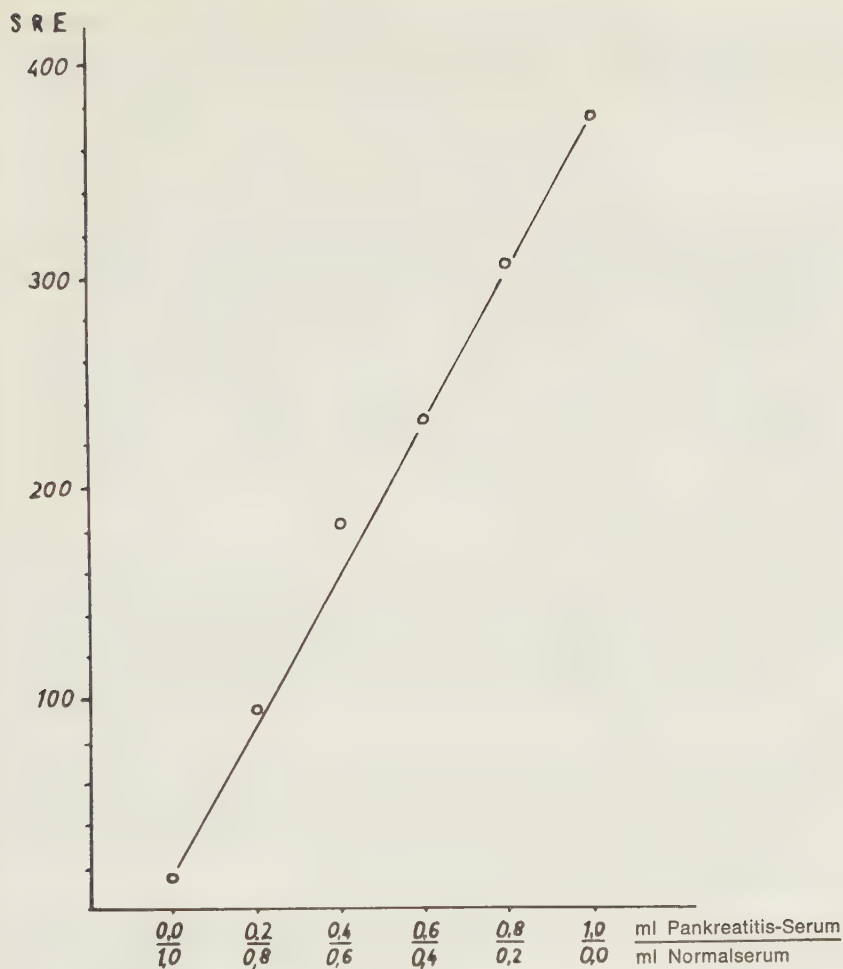


Abb. 2: Abhängigkeit der Amylaseaktivität (Ordinate) von der Amylasekonzentration im Serum (Abszisse).

nationen von jeweils zwei Werten der zehnfachen Enzymbestimmungen. Für die Lipasebestimmung nach Weber und für die Bestimmungsmethode der Fa. Haury ergaben sich folgende Werte (Tab. 1):

	<i>Lipase nach Weber</i>		<i>Lipase nach Haury</i>	
	a) Normal-serum	b) pathol. Serum	a) Normal-serum	b) pathol. Serum
Mittelwert ($\bar{x}$)	66,0 IE	338,0 IE	3,8 Einh.	38,6 Einh.
Standardabweichung (s)	17,6 IE	11,0 IE	1,6 Einh.	8,2 Einh.
Variationskoeffizient (V)	26,8 ‰	3,3 ‰	42,5 ‰	21,2 ‰
Variationskoeffizient bei Doppelbestimmung	17,6 ‰	2,4 ‰	27,6 ‰	5,3 ‰

Tab. 1: Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizient für Einfach- und Doppelbestimmung der Serumlipase nach Weber und nach der Methode der Fa. Haury, bestimmt an einem Normalserum und an einem patholog. Serum.

Die Genauigkeit der Amylasebestimmung nach Smith und Roe prüften wir an einem Serum, dessen Amylasewert an der oberen Grenze des Normalen lag, und an demselben pathologischen Serum, an dem auch die Lipasebestimmung erfolgte (Tab. 2).

	Normalserum	patholog. Serum
Mittelwert ($\bar{x}$)	194 SRE	252 SRE
Standardabweichung (s)	25,4 SRE	12,9 SRE
Variationskoeffizient (V)	13,1 ‰	5,1 ‰
Variationskoeffizient bei Doppelbestimmung	8,4 ‰	4,1 ‰

Tab. 2: Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizient bei Einfach- und Doppelbestimmung der Serumamylase an einem Normalserum und einem patholog. Serum.

Wegen der relativ hohen methodischen Ungenauigkeit wurden alle weiteren Untersuchungen mit Doppelbestimmungen der Serumenzyme durchgeführt. Dadurch wurde der Variationskoeffizient wesentlich gesenkt (siehe Tab. 1 u. 2).

3. Haltbarkeit der Lipase und Amylase im Serum:

Wir prüften, wie lange die Serumlipase bzw. -amylase bei Aufbewahrung unter verschiedenen Bedingungen unverändert bleibt. Dazu wurde ein Teil des Serums bei Zimmertemperatur, ein zweiter Teil bei 4° C im Kühlschrank und der Rest in Einzelportionen eingefroren aufbewahrt. Abb. 3 und Abb. 4 zeigen das Verhalten der Amylase und Lipase unter diesen Bedingungen.

Die Haltbarkeit der beiden Enzyme, wie sie sich aus den beiden Abbildungen ergibt, ist in Tab. 3 dargestellt:

Haltbarkeit der Serum-		
Aufbewahrung	Lipase	Amylase
bei Zimmertemperatur	ca. 2—4 Tage	ca. 2—4 Tage
4° C im Kühlschrank	ca. 10 Tage	ca. 50 Tage
eingefroren	ca. 35 Tage	über 50 Tage

Tab. 3: Haltbarkeit der Serumlipase und -amylase unter verschiedenen Bedingungen.

B. Untersuchungen zum physiologischen Verhalten der Lipase und Amylase

1. Normalwerte für die Serumlipase und -amylase:

Als Normalpersonen wurden Studenten und Patienten beiderlei Geschlechts genommen, bei denen mit Sicherheit keine Pankreasaffektion vorlag. Auch Patienten mit Nierenerkrankungen wurden ausgeschlossen, um eine eventuelle Ausscheidungsstörung für die Enzyme auszuschließen. Es wurden insgesamt 50 verschiedene Seren untersucht. Dabei ergab sich für die Serumlipase ein Mittelwert von $\bar{x} = 81,4$ IE und eine Standardabweichung von $s = 32,6$ IE; für die Serum-

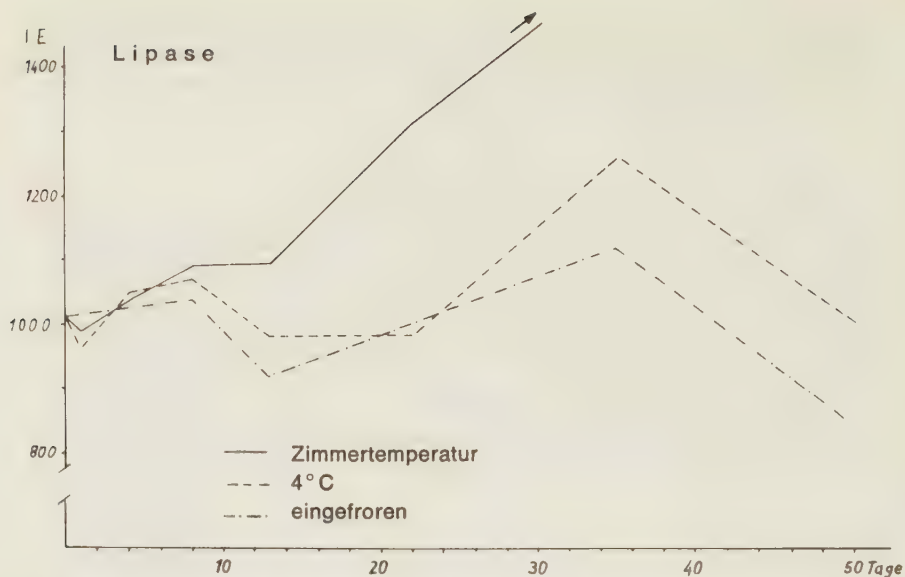


Abb. 3: Lipaseaktivität eines unter verschiedenen Bedingungen aufbewahrten Serums.

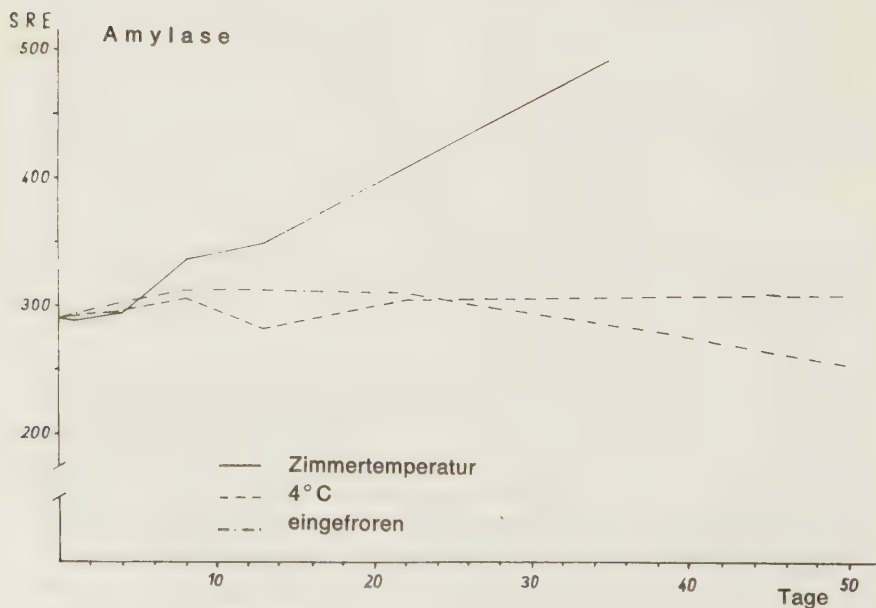


Abb. 4: Amylaseaktivität eines unter verschiedenen Bedingungen aufbewahrten Serums.

amylase war der Mittelwert $\bar{x} = 104,9$ SRE und die Standardabweichung $s = 46,5$ SRE. Für beide Enzyme bestand zwischen den jeweils 25 männlichen und weiblichen Normalpersonen kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Mittelwerte.

Die Normalwerte ($\bar{x} \pm 2 s$) sind also (leicht nach oben aufgerundet) für die

Serumlipase (nach Weber)	15 – 150 IE
Serumamylase (nach Smith und Roe)	10 – 200 SRE

Da dieser Normalbereich definitionsgemäß nur 95,5 % aller Werte gesunder Versuchspersonen umfaßt, fanden wir vereinzelt auch bei Normalpersonen Werte über 150 IE (maximal 198 IE). Als eindeutig pathologisch sind demnach erst Werte über 200 IE anzusehen.

2. Lipase- und Amylasewerte nach Sekretin- und Pankreozyminreiz bei Normalpersonen

An 25 Normalpersonen beiderlei Geschlechts wurde die Aktivität der Serumlipase und -amylase nach Sekretin- beziehungsweise Pankreozyminreiz untersucht. Dabei wurde in gleicher Weise vorgegangen wie bei den Provokationstests. Abb. 5 und Abb. 6 zeigen, daß sich der Mittelwert ($\bar{x}$) für die beiden Enzyme nach Reiz nicht wesentlich ändert.

Tab. 4 und Tab. 5 geben die Normalwerte ($\bar{x} \pm 2 s$) für die Tests an.

	nücht.	1/2 Std.	1 Std.	2 Std.
Serumlipase	71 ± 58	83,5 ± 65,5	63 ± 62	78 ± 66
Serumamylase	94,5 ± 78,5	96,5 ± 92,5	98,5 ± 74,5	101 ± 91

Tab. 4: Normalwerte für Sekretintest.

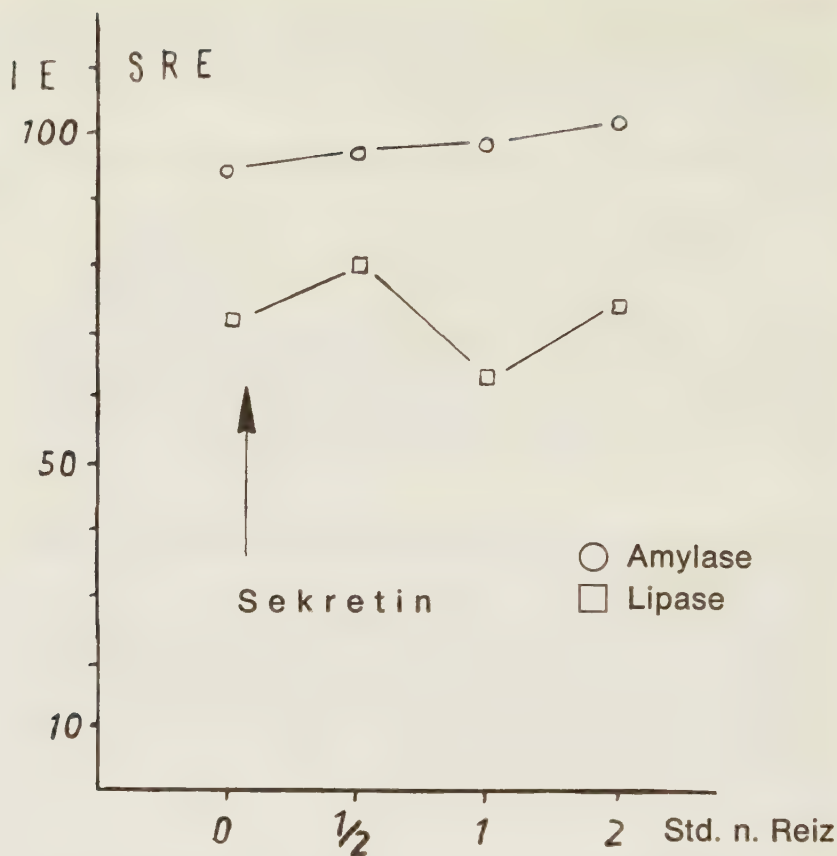


Abb. 5: Mittelwertkurven für die Serumamylase und -lipase bei Normalpersonen nach Sekretinreiz.

	nücht.	1/2 Std.	1 Std.	2 Std.
Serum-lipase	83 ± 68	83,5 ± 65,5	82,5 ± 60,5	86,5 ± 64,5
Serum-amylase	98,5 ± 97,5	97,5 ± 97,5	102 ± 102	87 ± 87

Tab. 5: Normalwerte für Pankreozyminetest.

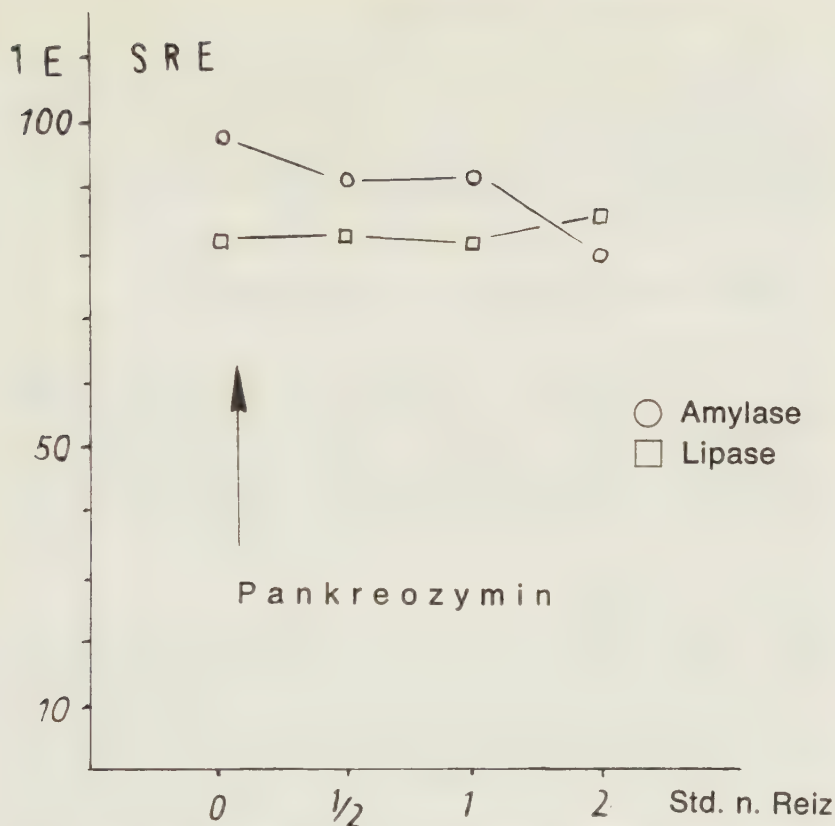


Abb. 6: Mittelwertkurven für die Serumamylase und -lipase bei Normalpersonen nach Pankreozyminreiz.

Zwischen dem Sekretin- und Pankreozyminreiz bestand für alle Werte der Lipase und der Amylase kein signifikanter Unterschied ($2P > 0,05$), und es ließ sich auch kein unterschiedliches Verhalten bei beiden Geschlechtern feststellen.

Beim Gesunden kommt es auch nach Sekretin- oder Pankreozyminreiz nicht zum Anstieg der Serumenzyme über den für den Nüchternwert gültigen Normalbereich hinaus (Lipase bis 150 IE, ab 200 IE eindeutig pathologisch; Amylase bis 200 SRE). Als pathologisch ist demnach ein Provokationstest anzusehen, bei dem diese Werte überschritten werden.

3. Tagesschwankungen im Lipasespiegel

Bei sieben Patienten verfolgten wir den Lipasespiegel über den ganzen Tag. Die dabei aufgetretenen tageszeitlichen Schwankungen im Enzymspiegel sind in Abb. 7 dargelegt. Es traten zum Teil zwar deutliche Schwankungen auf, doch ließ sich keine Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme oder eine tageszeitliche Rhythmik des Serumenzymspiegels feststellen.

4. Abhängigkeit der Serumlipase von der Ernährung

a) beim Menschen

Bei drei Versuchspersonen, die über mehr als einen Monat steigende Mengen Mazola-Öl (von anfangs 150 g bis zu 500 g tgl.) zu sich nahmen (teilweise per Sonde), konnte während dieser Dauer kein Anstieg der Serumlipase beobachtet werden. Zu Versuchsbeginn betrug der Mittelwert für die Serumlipase bei den drei Versuchspersonen $\bar{x} = 139$ IE ($s = 32$ IE), bei Versuchsende $\bar{x} = 111$ IE ($s = 61$ IE).

b) beim Versuchstier

Im Tierversuch an Ratten untersuchten wir ebenfalls den Einfluß von Nahrungskarenz und Nahrungsaufnahme auf den Serumlipasespiegel. Wir teilten die Tiere in drei Gruppen ein: Gruppe I umfaßte 15 bis zur Tötung normal ernährte Tiere, Gruppe II bestand aus 15 Ratten, die nach 18-stündiger Nahrungskarenz getötet wurden, und in Gruppe III waren 16 Ratten, die im Anschluß an eine 18-stündige Nahrungskarenz jeweils 2 ml Olivenöl mit einer Sonde intraduodenal infundiert bekamen; von diesen wurden 8 nach 2 Stunden und die restlichen 8 nach 4 Stunden getötet. Tab. 6 zeigt die Ergebnisse.

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III (a + b)	Gruppe III	
				a	b
n	15	15	16	8	8
$\bar{x}$	37,7	50,4	26,4	22,2	30,6
s	18,5	23,8	16,3	17,0	15,6

Tab. 6: Serumlipase (IE) bei verschiedenen Rattengruppen. Gruppe I: Normaltiere, Gruppe II: nach 18-stündiger Nahrungskarenz, Gruppe III: anschließend an 18-stündiger Nahrungskarenz 2 ml Olivenöl intraduodenal (a: nach 2 Std., b: nach 4 Std. getötet).

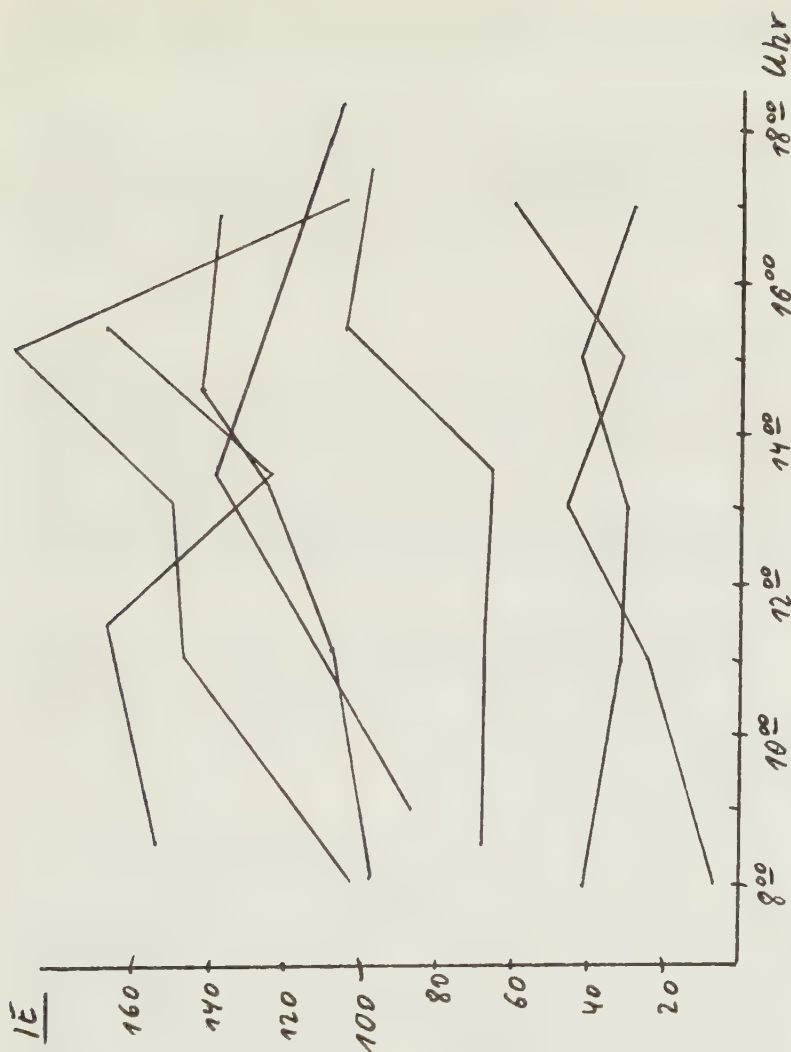


Abb. 7: Tageszeitliche Schwankungen des Serumlipasespiegels bei 7 Patienten.

Zwischen Gruppe I (Normaltiere) und Gruppe II besteht kein signifikanter Unterschied ($2P > 0,10$), ebenso nicht zwischen Gruppe I und Gruppe III ($2P > 0,10$), auch nicht zwischen Gruppe III a und III b ($2P > 0,30$). Dies bedeutet, daß der Serumlipasespiegel unab-

hängig davon ist, ob Nahrungskarenz eingehalten wurde oder nicht, und daß er sich auch bei starker Fettzufuhr nicht signifikant ändert.

5. Wird oral verabreichte Lipase resorbiert?

Da verschiedentlich eine Resorption von Lipase im Darm beschrieben wurde (19, 45), stellten wir zu dieser Frage eigene Untersuchungen an, die wir sowohl beim Menschen als auch beim Versuchstier durchführten.

a) beim Menschen

Sechs Normalpersonen und einem Patienten mit histaminrefraktärer Anacidität bei histologisch gesicherter chronisch-atrophischer Gastritis sowie einer Patientin mit totaler Gastrektomie wegen eines Magencarcinoms verabreichten wir oral 1 g Schweinelipase¹ (= 1 210 000 IE). Die beiden Magenpatienten wurden zu den Versuchen hinzugenommen, um eine eventuelle Inaktivierung der oral verabreichten Lipase durch die Magensäure auszuschließen. Die Versuchsergebnisse sind in Abb. 8 gezeigt.

Bei zwei Patienten mit totaler Pankreatektomie und einem Patienten mit weitgehender exkretorischer Pankreasinsuffizienz führten wir den Versuch ebenfalls durch (Abb. 9); es ließ sich nur eine den normalen Spontanschwankungen entsprechende Änderung des Lipasespiegels feststellen.

b) beim Versuchstier

Es wurden 16 Ratten untersucht, von denen 7 als Kontrolltiere dienten. Den Tieren wurde in Nembutal-Narkose (s. S. 13) durch einen Medianschnitt die Bauchhöhle eröffnet und dann 1 ml Lipaselösung (= 121 000 IE), die durch Lösen von 1 g Schweinelipase in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung hergestellt wurde, beziehungsweise den Kontrolltieren 1 ml physiologische Kochsalzlösung, in den Bulbus duodeni injiziert, wobei die Kanüle ein Stück analwärts vorgeschoben wurde. Die Lipaselösung wurde direkt vor Versuchsbeginn hergestellt. Bei Versuchstier Nr. 1 bis Nr. 5 wurde das Duodenum direkt unterhalb der Injektionsstelle, aber oberhalb der Papilla Vateri durch eine Ligatur unterbunden, um einen Austritt der Injektionslösung durch

¹ Fa. Serva, Heidelberg

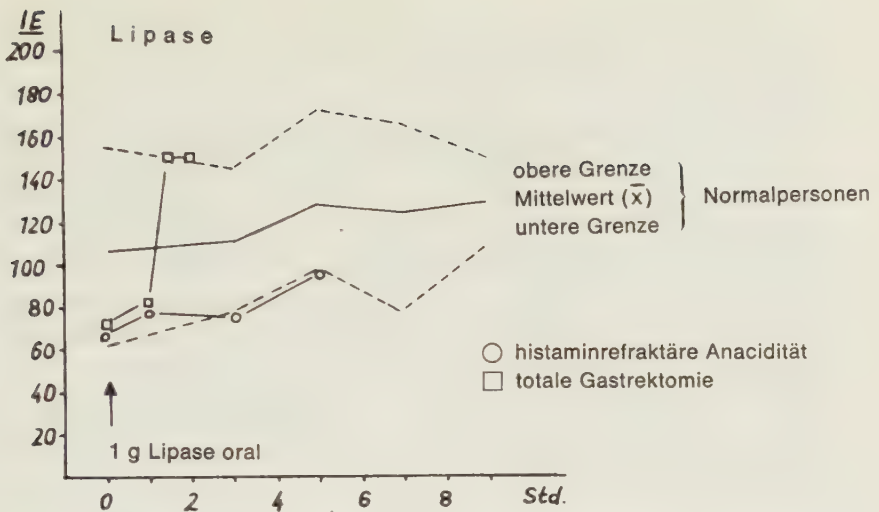


Abb. 8: Serumlipasewerte nach oraler Gabe von 1 g Schweinelipase bei Normalpersonen und je einem Patienten mit histaminrefraktärer Anacidität und mit totaler Gastrektomie.

- $\triangle$ exkretor. Pankreasinsuffizienz
- $\circ$ totale Pankreatektomie (Pat. Nr. 1)

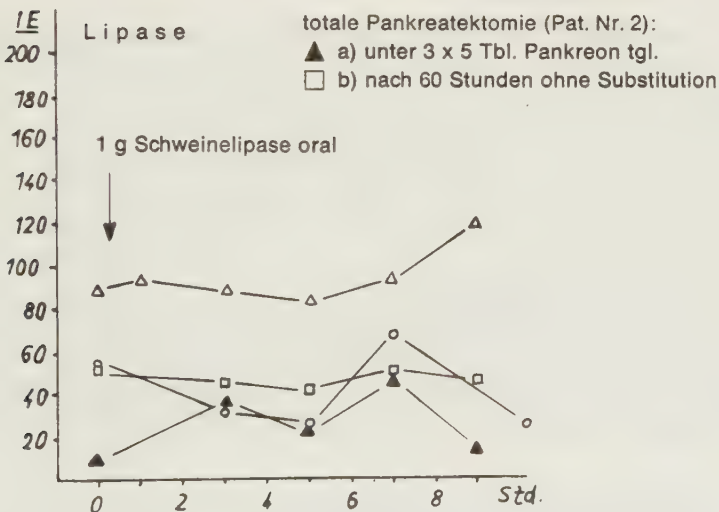


Abb. 9: Serumlipasewerte nach oraler Gabe von 1 g Schweinelipase bei einem Patienten mit exkretorischer Pankreasinsuffizienz und zwei Patienten mit totaler Pankreatektomie.

die Einstichwunde in die freie Bauchhöhle zu vermeiden. Anschließend wurde die Bauchhöhle zugeklammert. Die Tiere wurden 1¹/₂ Stunden nach diesem Eingriff getötet.

Bei den sieben Kontrolltieren betrug der Mittelwert der Serumlipase $\bar{x}$ = 77 IE, die Standardabweichung s = 47 IE. Bei den Versuchstieren mit Ligatur des Duodenums war $\bar{x}$ = 72 IE (s = 20 IE), bei denen ohne Ligatur $\bar{x}$ = 35 IE (s = 15 IE). Zwischen den Kontroll- und Versuchstieren bestand kein signifikanter Unterschied ($2P > 0,20$).

Bei einem Tier, das Lipase intraduodenal injiziert bekam, stieg die Serumlipase zwar auf 688 IE an, doch war dies wohl — zumal bei diesem Tier auch eine Ligatur des Duodenums vorgenommen wurde — auf eine traumatisch entstandene Pankreatitis zurückzuführen. Da dieser Wert völlig von den übrigen abweicht, wurde er nicht in die Statistik mitaufgenommen.

C. Die Serumlipase und -amylase in pathologischen Fällen, Provokationstests

Innerhalb von zwei Jahren untersuchten wir insgesamt 265 Patienten und führten 92 Sekretin- und 70 Pankreozymintests durch.

1. Akute Pankreatitis

Wir untersuchten 20 Patienten mit einer akuten Pankreatitis. Es handelte sich dabei um 8 Männer und 12 Frauen. In 11 Fällen lag eine Begleitpankreatitis bei einer Cholelithiasis vor. Zum Zeitpunkt der ersten Bestimmung der Serumenzyme — dies war meist erst beim Abklingen der akuten Pankreatitis — fand sich in allen Fällen eine Erhöhung der Lipase¹ (Werte von 219 IE bis zu maximal 3583 IE). Die Serumamylase hingegen war nur in 11 von 17 Fällen erhöht, davon in zwei Fällen nur sehr gering (214 SRE; maximal bis 1880 SRE). Bei 12 Patienten wurde die Serumlipase und -amylase kontinuierlich über einen längeren Zeitraum hinweg kontrolliert. Dabei erfolgte die Normalisierung der Serumamylasewerte nach durchschnittlich 10,3 Tagen, während die Lipase erst nach 13,5 Tagen wieder auf Normalwerte absank. Abb. 10 und 11 (S. 34 u. S. 35) zeigen zwei charakteristische Krankheitsverläufe.

¹ Normalwerte (vgl. S. 21): Lipase 15 — 150 IE
Amylase 10 — 200 SRE

Verschiedentlich führten wir nach Abklingen der akuten Symptome der Pankreatitis einen Provokationstest durch. Ein sieben Tage nach Normalisierung der Amylase- und Lipasewerte durchgeführter Pankreozymin-test brachte bei einem Patienten eine Lipase-Erhöhung bis auf 208 IE, während die Amylase normal blieb. Bei einem anderen Patienten fiel drei Wochen nach Normalisierung der Serumwerte ein Pankreozymin-test normal aus; beim Sekretintest erfolgte eine fragliche Lipase-Erhöhung (177 IE eine Stunde nach Reiz) bei Normalbleiben der Amylase. Ein Sekretintest, der bei einem weiteren Patienten einen Monat nach der letzten Enzymerhöhung durchgeführt wurde, erbrachte ebenfalls ein fragliches Ergebnis.

2. Chronische Pankreatitis

Es wurden insgesamt 29 Patienten (13 Männer und 16 Frauen) mit einer gesicherten chronischen Pankreatitis untersucht. Diese Diagnose wurde aufgrund eines oder mehrerer der folgenden Befunde gestellt: früher nachgewiesene akute Schübe (in 12 Fällen), röntgenologisch (erweiterte C-Schlinge des Duodenums, Zöliakographie, Pankreasverkalkungen; in 8 Fällen), Stuhluntersuchung auf Fett, Muskelfasern und Nahrungsreste (in 8 Fällen), Duodenalsaftuntersuchung nach Sekretin-Pankreozyminreiz (in 3 Fällen), durch Laparotomie (in 4 Fällen) und histologisch (in 2 Fällen).

Bei 6 Patienten lag zur Zeit der Untersuchung gerade ein akuter Schub der chronischen Pankreatitis vor, so daß bei ihnen keine Provokationstests durchgeführt wurden, sondern nur Verlaufskontrollen. Es ließ sich bei diesen Patienten im Verhalten der Serumenzyme kein Unterschied zu einer akuten Pankreatitis feststellen. Die Serumlipase war in allen 6 Fällen erhöht, die Serumamylase nur in 2 von 5 Fällen. Bei einem Patienten stieg die Lipase sogar bis auf 4564 IE an, die Serumamylase bis auf 2589 SRE.

Bei den restlichen 23 Patienten mit nachgewiesener chronischer Pankreatitis, die zur Zeit der Klinikeinweisung normale Serumlipase und -amylasewerte aufwiesen, wurden insgesamt 32 Provokationstests durchgeführt (14 Pankreozymin-tests, 18 Sekretintests). In 6 Fällen wurde nur die Serumlipase bestimmt, bei allen übrigen Patienten auch die Serumamylase.

Bei 12 Provokationstests war bereits die Serumlipase im Nüchternblut erhöht, so daß eine Stimulation des Pankreas überflüssig gewesen

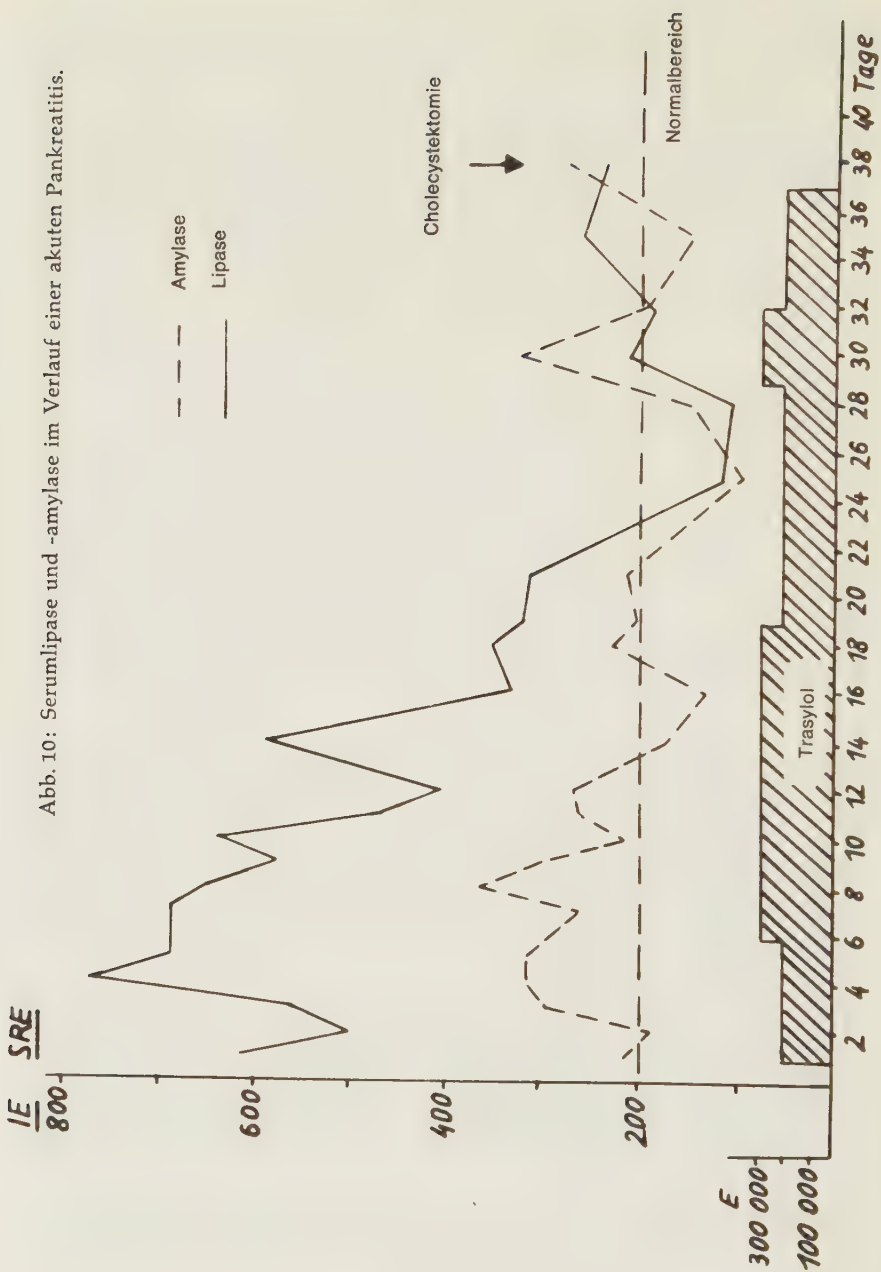
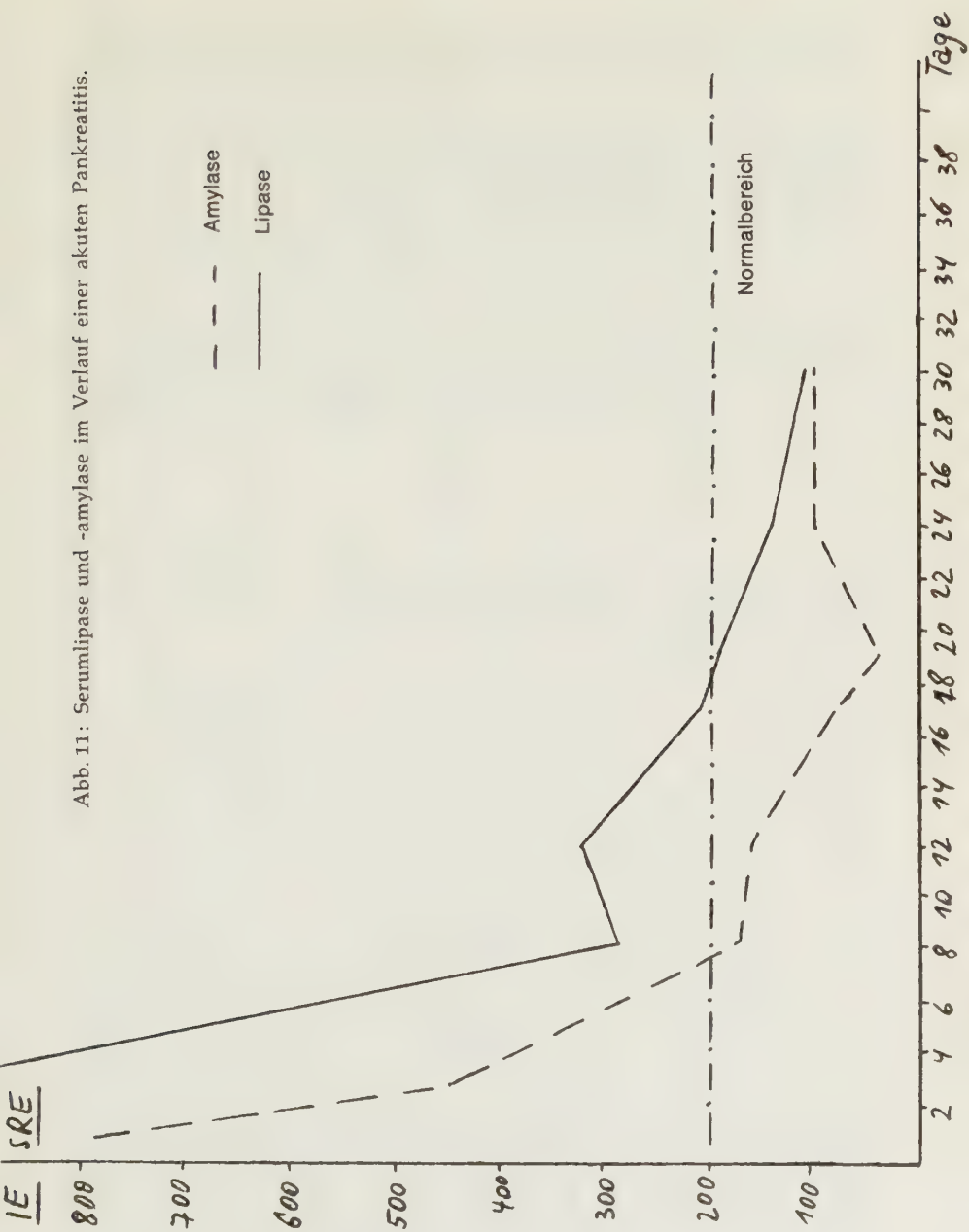


Abb. 10: Serumlipase und -amylase im Verlauf einer akuten Pankreatitis.

Abb. 11: Serumlipase und -amylase im Verlauf einer akuten Pankreatitis.



wäre. Jedoch waren in diesen Fällen in den dem Test vorhergehenden Tagen keine Zeichen für einen akuten Schub einer chronischen Pankreatitis nachzuweisen gewesen, weshalb der Test angesetzt wurde.

Es handelte sich bei diesen 12 Provokationstests mit bereits erhöhten Lipasewerten im Nüchternblut um 5 Pankreozymin- und um 7 Sekretintests, deren Ergebnis Tab. 7 a u. b zeigt.

Nr.	Lipase				Amylase			
	0	1/2	1	2	0	1/2	1	2 Std.
1	229	188	188	198	118	76	105	169
2	323	302	333	386	169	214	214	226
3	198	229	250	281	—	—	—	—
4	198	240	229	229	126	201	201	158
5	666	—	1970	2265	242	—	1516	1561

Tab. 7 a: Pankreozymin-test

Nr.	Lipase				Amylase			
	0	1/2	1	2	0	1/2	1	2 Std.
6	219	333	302	333	—	—	—	—
7	219	208	188	198	—	—	—	—
8	240	208	156	156	113	202	189	186
9	511	490	485	521	274	247	247	203
10	422	422	755	401	299	598	414	389
11	490	1063	599	917	139	152	129	119
12	666	1437	1950	—	242	1045	1365	—

Tab. 7 b: Sekretintest

Tab. 7: Chronische Pankreatitis: Pankreozymin- und Sekretintests mit bereits erhöhtem Lipase- oder Amylase-Nüchternwert.

Aus der Tabelle geht hervor, daß die Serumamylase nur in 4 Fällen ebenfalls im Nüchternblut erhöht war, während sie bei den übrigen 5 Nüchternblut-Bestimmungen im Normalbereich lag.

Nach der Pankreasstimulation erfolgte nur bei 7 Patienten ein weiterer Anstieg der Serumlipase, wobei der starke Anstieg bei Patient Nr. 5, 11 und 12 besonders auffällt. Bei Patient Nr. 1, 7 und 9 erfolgte ein mäßiger Abfall der Serumlipase $\frac{1}{2}$ und 1 Stunde nach Reiz und ein leichter Aktivitätsanstieg nach 2 Stunden, ein Befund, der dem erwarteten Testergebnis gerade entgegengesetzt war.

Bei den 20 Provokationstests mit normalen Nüchternwerten, die an 16 Patienten durchgeführt wurden, handelte es sich um 9 Pankreozymin- und 11 Sekretintests, deren Ergebnis Tab. 8 zeigt.

a) Pankreozymin-test:

Nr.	Lipase				Amylase			
	0	$\frac{1}{2}$	1	2	0	$\frac{1}{2}$	1	2
13	78	—	172	—	103	—	133	—
14	94	73	42	114	82	82	140	99
15	135	—	146	146	—	—	—	—
16	104	104	94	94	—	—	—	—
17	73	2699	2657	—	18	720	844	—
18	125	115	146	104	95	92	135	122
19	52	—	63	—	92	—	100	—
20	73	1167	1183	1094	116	292	393	396
21	146	188	177	135	51	93	133	163

b) Sekretintest:

Nr.	Lipase				Amylase			
	0	1/2	1	2	0	1/2	1	2
22	135	—	386	—	88	—	222	—
23	52	—	47	—	92	—	130	—
24	73	302	907	—	18	34	264	—
25	31	469	396	229	41	41	185	170
26	62	72	83	—	33	103	116	—
27	115	453	469	464	104	147	221	203
28	78	—	1885	—	103	—	613	—
29	104	208	333	354	92	153	147	178
30	146	1450	1638	1168	63	376	425	431
31	83	—	104	115	—	—	—	—
32	125	781	724	766	104	246	249	295

Tab. 8: Chronische Pankreatitis: Pankreozymin- und Sekretintests mit normalen Nüchternwerten.

Nach den Untersuchungen an Normalpersonen ist ein Provokationstest, bei dem die Normalwerte für die Lipase (bis 150 IE) und/oder Amylase (bis 200 SRE) überschritten werden, als pathologisch anzusehen (vgl. S. 24). Unter dieser Bedingung fiel von den 9 Pankreozymin-tests nur Test Nr. 13, 17, 20 und 21 pathologisch aus, wobei bei Test Nr. 13 und 21 nur ein leichter Lipaseanstieg ohne einen entsprechenden Amylaseanstieg erfolgte, so daß deren Ergebnis als nicht eindeutig pathologisch anzusehen ist. Test Nr. 17 und 18 stammten von derselben Patientin, wobei Test Nr. 18 zehn Tage nach Test Nr. 17 durchgeführt und in der Zwischenzeit die Patientin behandelt wurde. Test Nr. 15, der normal ausfiel, wurde bei einer Patientin durchge-

führt, bei der ein und zwei Monate vorher pathologische Sekretin- und Pankreozymin-tests mit bereits erhöhtem Nüchternwert nachgewiesen wurden.

Von den 11 Sekretintests fielen 8, nämlich Test Nr. 22, 24, 25, 27, 28, 29, 30 und 32 eindeutig pathologisch aus, wobei bei Test Nr. 25 und 29 ein pathologischer Anstieg der Serumamylase ausblieb und bei Test Nr. 27 nur sehr gering war.

Bemerkenswert ist, daß in keinem Fall mit negativem Lipase-Ergebnis eine Amylaseerhöhung beobachtet wurde, so daß durch die Amylasebestimmung kein zusätzlicher Nutzen gewonnen werden konnte. In vier Fällen mit negativem Testergebnis lag ein latenter oder manifester Diabetes vor, der eventuell als Ausdruck einer weitgehenden Pankreasinsuffizienz anzusehen ist (Test Nr. 14, 19, 23 und 26). Die Ergebnisse der Provokationstests mit normalen Nüchternwerten, die bei Patienten mit chronischer Pankreatitis durchgeführt wurden, sind in Abb. 12 zusammengefaßt.

Bei den Pankreozymin-tests war $\frac{1}{2}$ Stunde nach Reiz ein maximaler Lipaseanstieg erreicht. Auch 1 Stunde nach der Pankreasstimulation

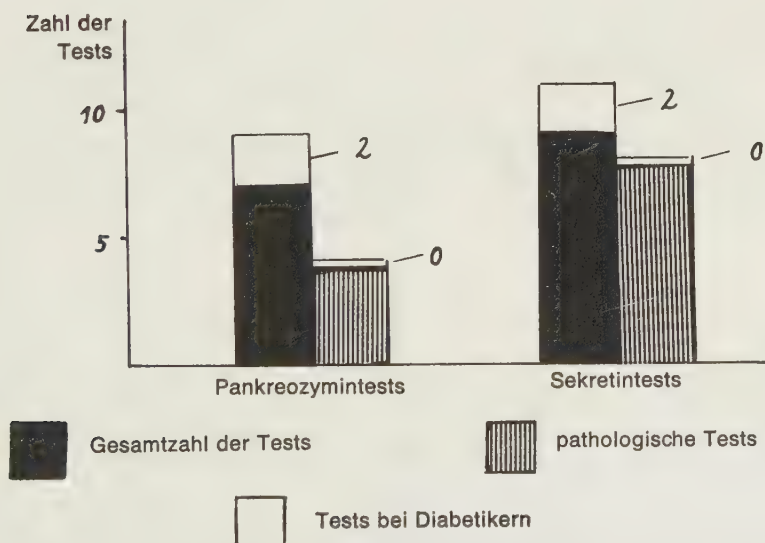


Abb. 12: Pankreozymin- und Sekretintests bei chronischen Pankreatitiden mit normalen Nüchternwerten.

lag die Lipase etwa noch genauso hoch, fiel aber danach wieder ab. Die Serumamylase erreichte bei den Pankreozymintests ihr Maximum erst 1 Stunde nach Reiz.

Beim Sekretintest erfolgte der maximale Anstieg der Serumlipase und auch -amylase 1 Stunde nach der Stimulation.

Wurde die Enzymaktivität nach Reiz in Korrelation zum Nüchternwert gesetzt, so ließ sich bei beiden Tests kein signifikanter Unterschied im Enzymanstieg zwischen der Serumlipase und -amylase feststellen. Ebenso bestand kein signifikanter Unterschied im Enzymanstieg nach Sekretin- und nach Pankreozyminreiz.

3. Pankreascarcinom

Wir untersuchten 7 Patienten (nur Männer) mit Pankreascarcinomen, die durch Laparotomie und größtenteils auch histologisch gesichert waren. In 5 Fällen handelte es sich um ein Pankreaskopf-Carcinom, in den beiden anderen Fällen war das gesamte Pankreas befallen. Die Tab. 9 zeigt das Ergebnis der Lipase- und Amylasebestimmung.

Pat. Nr.	Lipase	Amylase
33	99 IE	41 SRE
34	250	42
35	104	39
36	42	—
37	177	189
38	208	129
39	371	177

Tab. 9: Serumlipase und -amylase bei Pankreascarcinom.

Bei Patient Nr. 34, 37, 38 und 39 war bereits bei einmaliger Lipase-Bestimmung eine Erhöhung nachzuweisen, während die Amylase in allen Fällen normal blieb. Bei Patient Nr. 35, 37, 38 und 39 führten wir Provokationstests durch (Tab. 10):

Nr.	Test	Lipase				Amylase			
		0	1/2	1	2	0	1/2	1	2
35	S	83	73	73	52	135	167	120	170
37	S	125	63	115	—	39	52	12	5
38	P	208	240	240	208	129	152	181	166
39	S	135	146	146	—	178	205	186	—

Tab. 10: Pankreozymin tests (P) und Sekretintests (S) bei Patienten mit einem Pankreascarcinom.

Nur Test Nr. 38 fiel pathologisch aus, wobei aber bereits der Nüchternwert erhöht war, während bei den übrigen drei Patienten am Testtag die Nüchternwerte normal waren.

Bei einem Patienten mit einem bioptisch gesicherten Bronchialcarcinom mit Pankreasmetastasen betrug die Lipase kurz vor dem Tode 2031 IE und die Amylase 1473 SRE.

4. Exkretorische Pankreasinsuffizienz

Bei vier Patienten mit einer weitgehenden Pankreasinsuffizienz, die schon längere Zeit unter Substitutionstherapie standen (alle mit Diabetes mellitus, der als ein Hinweis auf das Ausmaß der Parenchymschädigung dienen kann), lagen die Lipasewerte ohne Substitutionstherapie im Mittel bei $\bar{x} = 37$ IE ($s = 28$ IE) und damit signifikant ($0,001 > 2P$) unter denen von Normalpersonen. Wir führten bei diesen Patienten ebenfalls Provokationstests durch, deren Ergebnis Tab. 11 zeigt.

Nr.	Test	Lipase				Amylase			
		0	1/2	1	2	0	1/2	1	2
40	P	31	83	31	63	—	—	—	—
41	S	10	—	10	—	38	—	35	—
42	S	42	50	58	65	92	166	132	130
43a	S	10	16	26	31	28	44	51	80

Tab. 11: Pankreozymin tests (P) und Sekretintests (S) bei vier Patienten mit ausgeprägter exkretorischer Pankreasinsuffizienz.

Es erfolgte in keinem Fall ein pathologischer Enzymanstieg. Die Werte der Serumlipase lagen beim Nüchternwert zwar signifikant unter denen von Normalpersonen ($0,005 > 2P$), jedoch bestand bei den Werten nach Reiz kein signifikanter Unterschied mehr, obwohl die Durchschnittswerte niedriger als normal lagen.

Interessant ist der Ausfall von Test Nr. 43, der bei einem Patienten mit Verdacht auf ein Pankreascarcinom, das aber nicht gesichert werden konnte, durchgeführt wurde. Ein Dreivierteljahr vorher, als die durch Duodenalsaftuntersuchung nachgewiesene exkretorische Pankreasinsuffizienz noch nicht so ausgeprägt war, lagen die Lipasewerte auffällig höher:

Nr.	Test	Lipase				Amylase			
		0	1/2	1	2	0	1/2	1	2
43b	S	130	120	104	115	55	42	67	51

¹ Kali-Chemie, Hannover

² Luitpold-Werke, München

Bei zwei der Patienten mit exkretorischer Pankreasinsuffizienz (Pat. Nr. 41 und Nr. 42) untersuchten wir die Serumlipase mit und ohne Pankreassubstitution (Pat. Nr. 41 erhielt 3mal täglich 5 Tabletten Pankreon[®] ¹, Pat. Nr. 42 wurde mit 3mal täglich 6 Dragee Combizym compositum[®] ² substituiert). Die Mittelwerte für die Lipase und die Standardabweichungen sind aus Tab. 12 ersichtlich.

	Pat. Nr. 41		Pat. Nr. 42	
Substitutionstherapie	mit	ohne	mit	ohne
Zahl der untersuchten Blutproben (n)	3	3	7	7
Mittelwert ($\bar{x}$) (IE)	33,3	33,0	67,8	46,2
Standardabweichung	15,0	12,1	34,3	30,0

Tab. 12: Mittelwert und Standardabweichung der Serumlipase bei zwei Patienten mit exkretorischer Pankreasinsuffizienz mit und ohne Substitutionstherapie.

Bei beiden Patienten bestand zwischen den Lipasewerten mit und ohne Pankreassubstitution kein signifikanter Unterschied. Jedoch lagen bei beiden Patienten — wie ja auch bei der Gesamtgruppe der Patienten mit exkretorischer Pankreasinsuffizienz — die Lipasewerte ohne Substitution signifikant unter denen von Normalpersonen.

5. Totale Pankreatektomie

Wir bestimmten die Serumlipase bei zwei Patienten mit totaler Pankreatektomie, die bei beiden wegen eines Pankreascarcinoms vorgenommen worden war. Bei beiden Patienten wurde neben der Bauchspeicheldrüse auch die Milz entfernt und eine $\frac{2}{3}$ -Resektion des Magens nach Billroth II vorgenommen. Es handelte sich um einen 65jährigen Mann (Pat. Nr. 44), bei dem diese Operation vor zehn Jahren durchgeführt wurde und der seitdem unter Insulin-, Glucagon- und

Nutrizym-Substitution weitgehend beschwerdefrei blieb. Der zweite Patient war eine 53jährige Frau (Pat. Nr. 45), die vor 2 1/2 Jahren operiert worden war und seitdem unter Insulin-, Enzynorm- und Pankreon-Substitution stand.

Die Lipasewerte unter Substitution mit Nutrizym (Pat. Nr. 44) beziehungsweise 3 mal täglich 5 Tabletten Pankreon (Pat. Nr. 45) und ohne Substitution sind für beide Patienten in Tab. 13 dargestellt.

Zwischen den Lipasewerten mit und ohne Substitution bestand kein signifikanter Unterschied, jedoch lag die Lipase ohne Substitution signifikant unter den Werten von Normalpersonen.

	Pat. Nr. 44		Pat. Nr. 45	
Substitutionstherapie	mit	ohne	mit	ohne
Zahl der untersuchten Blutproben (n)	7	13	2	6
Mittelwert ($\bar{x}$) (IE)	45,5	24,4	5,0	31,1
Standardabweichung	29,7	28,5	7,1	16,8

Tab. 13: Mittelwert und Standardabweichung für die Serumlipase bei zwei Patienten mit totaler Pankreatektomie mit und ohne Pankreassubstitution.

Nach Absetzen der Substitutionstherapie — dies wurde bei Pat. Nr. 44 viermal und bei Pat. Nr. 45 einmal durchgeführt — kam es zu den in Abb. 13 dargestellten Änderungen im Lipasespiegel. Bei Pat. Nr. 44 trat ein Abfall der Serumlipase ein; beim vierten Mal, bei dem öfters kontrolliert wurde, kam es aber wieder zu einem spontanen Anstieg. Auch bei Pat. Nr. 45 erfolgte statt eines weiteren Abfalls ein Anstieg der Lipase.

In Abb. 14 ist der Anteil der Seren mit erhöhter Lipase und Amylase an der Gesamtzahl der untersuchten Patienten mit akuter Pankreatitis, mit chronischer Pankreatitis und mit Pankreascarcinom graphisch dargestellt.

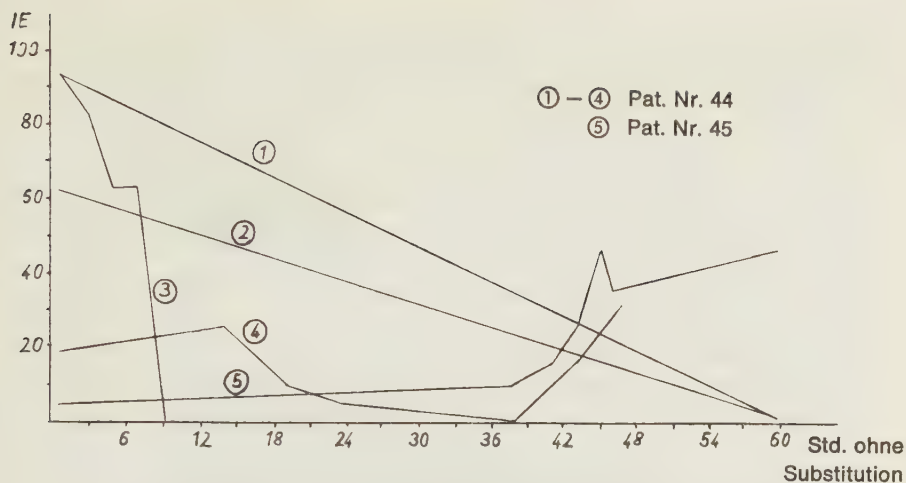


Abb. 13: Das Verhalten der Serumlipase nach Absetzen der Substitutionstherapie bei zwei Patienten mit totaler Pankreatektomie.

6. Leber- und Gallenleiden

a) Lebererkrankungen

Ein gehäuftes Zusammentreffen von Lipase-Erhöhungen und Lebererkrankungen ist mehrfach beschrieben worden (5, 23, 39, 47, 49). Wir untersuchten deshalb die Serumenzyme bei 14 Patienten mit einer akuten oder chronischen Hepatitis. Die Serumamylase war in allen Fällen normal, während die Lipase in zwei Fällen erhöht war (213 IE und 229 IE), obwohl keine Hinweise für eine Pankreaserkrankung vorlagen. Im ersten Fall handelte es sich um eine Patientin mit histologisch gesicherter florider subakuter bis subchronischer Hepatitis bei seit 20 Jahren bekanntem Diabetes mellitus mit Morbus Kimmelstiel-Wilson (der eventuell für eine mangelhafte Lipase-Ausscheidung durch die Niere verantwortlich zu machen ist). Der zweite Patient hatte eine histologisch nachgewiesene chronische Hepatitis. Er hatte im letzten halben Jahr 3 — 3,5 kg an Gewicht abgenommen. Die Stuhluntersuchung war auf Fett, Stärke, Muskelfasern und unverdaute Nahrungsreste positiv. Ein bei diesem Patient durchgeführter Pankrozymintest brachte keinen weiteren Lipaseanstieg (die Amylase blieb normal).

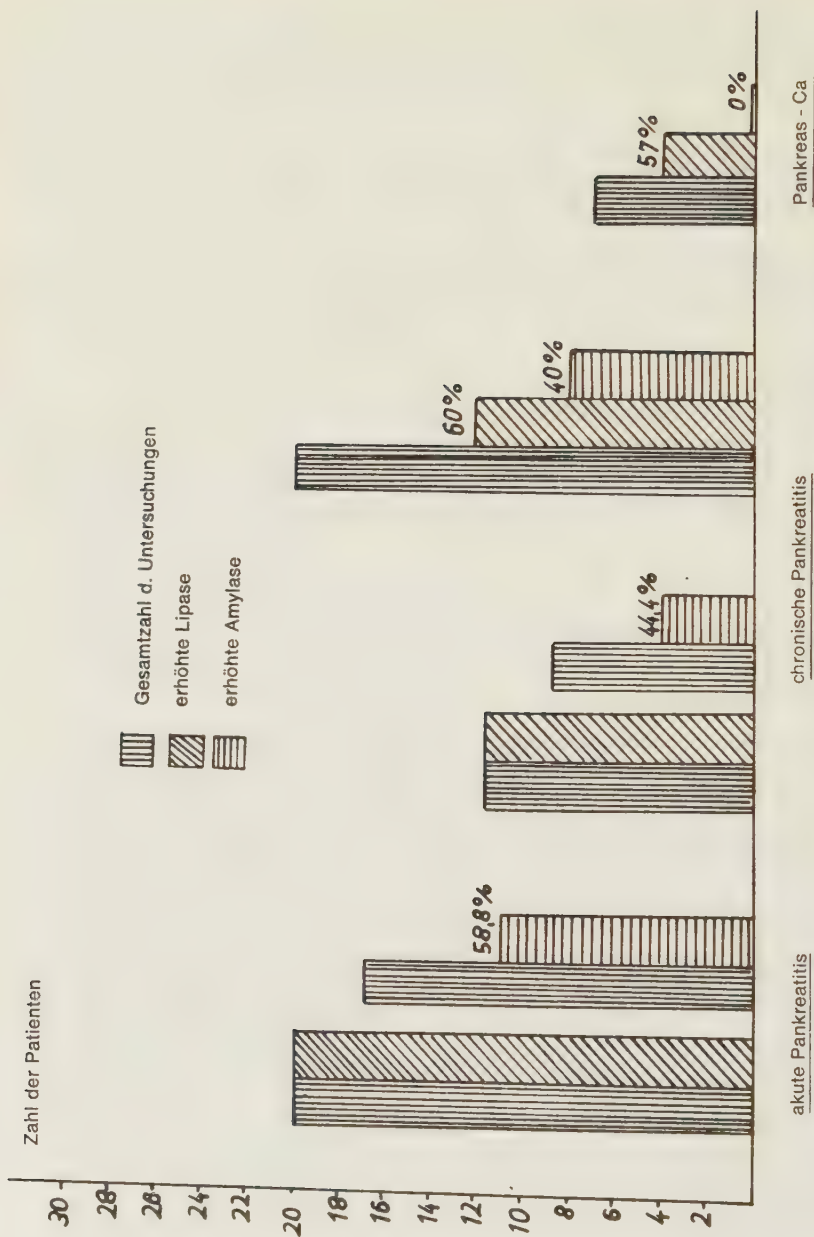


Abb. 14: Erhöhte Serumlipase- und Amylasewerte bei Patienten mit akuter Pankreatitis, chronischer Pankreatitis und Pankreascarcinom.

Zwei Sekretintests, die wir bei Patienten mit chronischer Hepatitis ausführten, fielen normal aus. Ein weiterer Sekretintest bei einem Patienten mit cholestatischer Hepatitis, bei dem röntgenologisch der Verdacht auf Gallensteine bestand, erbrachte kein eindeutiges Resultat (Lipaseanstieg bis auf 167 IE, Amylase bis 208 SRE).

Bei 7 Patienten mit histologisch gesicherter Fettleber waren die Serumlipase und -amylase normal. Ein Sekretin- und ein Pankreozyminetest fielen normal aus. Bei einem achten Patienten mit netzförmiger, großtropfiger Leberverfettung, einem Alkoholiker, bei dem aber kein Hinweis auf eine Pankreatitis vorlag, fiel ein Pankreozyminetest positiv aus: der Nüchternwert der Lipase war mit 182 IE leicht erhöht, die Amylase mit 196 SRE noch normal; eine halbe Stunde nach Reiz betrug die Lipase 135 IE, während die Amylase pathologisch bis auf 245 SRE angestiegen war; eine Stunde nach Reiz die gleichen Werte; zwei Stunden nach Reiz: Serumlipase 325 IE, Serumamylase 193 SRE.

Sechs Patienten mit histologisch gesicherter Lebercirrhose hatten normale Lipase- und Amylasewerte; auch nach Sekretinreiz — bei zwei Patienten geprüft — erfolgte kein Enzymanstieg.

Bei einem Patienten mit Verdacht auf ein primäres Lebercarcinom bei bestehender Lebercirrhose und mit röntgenologisch auf Metastasen verdächtigen Rundschatten im Bereich beider Lungenunterfelder (BKS 11/31, Leukozyten 24 800, Bilirubin 24,6 mg⁰%, direktes Bilirubin 14,6 mg⁰%) waren die Lipasewerte mit 208 IE und 177 IE leicht erhöht, die Amylase betrug 159 SRE und 321 SRE.

b) Gallenerkrankungen

Wie bereits auf Seite 29 erwähnt, lag bei 11 von 20 untersuchten Patienten mit akuter Pankreatitis gleichzeitig eine Cholelithiasis vor. Von den 29 Patienten mit chronischer Pankreatitis hatten 6 gleichzeitig Gallensteine. Während also bei einem hohen Anteil der Pankreatitiden eine Cholelithiasis vorlag, wurden bei keiner von sieben Patientinnen mit Cholelithiasis ohne klinischen Hinweis auf eine Pankreatitis pathologische Lipase- oder Amylasewerte gefunden.

Drei von 20 Patienten mit akuter Pankreatitis hatten einen Verschlußikterus; in allen drei Fällen war die Serumlipase pathologisch erhöht. Drei von 29 Patienten mit chronischer Pankreatitis hatten ebenfalls einen Verschlußikterus (Papillenstein bzw. Papillenstenose); bei allen drei fiel der Sekretintest pathologisch aus; auch ein ebenfalls durch-

geführter Pankreozymin-test war pathologisch. Dagegen hatte von 7 Patienten mit einem Verschlußikterus ohne klinischen Hinweis auf eine Pankreatitis (3 Männer und 4 Frauen; Choledochus- und Papillen-stein, Papillenstenose) nur einer einen erhöhten Lipasewert (339 IE, Serumamylase normal). Jedoch fiel von 3 bei diesen Patienten durchgeführten Sekretintests einer pathologisch aus (Lipaseanstieg bis auf 354 IE), und ein Pankreozymin-test war zweifelhaft (Lipase eine halbe Stunde nach Reiz 167 IE, eine Stunde nach Reiz 157 IE).

Eine Patientin mit histologisch gesichertem Gallenblasenadenom und drei Patienten mit Gallenblasencarcinom hatten normale Lipase- und Amylasewerte; Provokationstests wurden in diesen Fällen nicht durchgeführt.

7. Verschiedene Diagnosen

Wir führten einen Provokationstest bei einem Patienten durch, der über wechselnde Bauchbeschwerden klagte und bei dem autopsisch eine Periarteriitis nodosa mit Beteiligung des Pankreas festgestellt wurde. Die Serumlipase stieg bei diesem Patienten von 146 IE eine halbe Stunde nach Sekretinreiz bis auf 406 IE an.

Bei einem Patienten mit einer essentiellen Hyperlipämie wurde im Nüchternblut ein Lipasewert von 250 IE festgestellt; nach Sekretinreiz erfolgte kein weiterer Lipaseanstieg.

V. Diskussion

a) Zur Methodik und dem physiologischen Verhalten der Serumlipase

In einem ersten Teil dieser Arbeit prüften wir das physiologische Verhalten der Serumlipase und stellten Untersuchungen zur Methodik an. Dabei fanden wir in Übereinstimmung mit Weber (48), daß zwischen der gemessenen Lipaseaktivität und der Lipasekonzentration im Serum eine lineare Beziehung besteht. Auch bei Verwendung von Schweinelipase (Fa. Serva, Heidelberg) ergab sich eine lineare Korrelation zwischen Aktivität und Konzentration; das gleiche traf für die Serumamylase zu. Die Aktivitätsangaben sind demnach stets ein Maß für die Serumkonzentration der beiden Enzyme, und die Messung der Enzymaktivität im Serum erfolgt bei Substratsättigung.

Um die Genauigkeit der Bestimmungsmethoden zu prüfen, wurde durch mehrfache Bestimmung des gleichen Serums der Mittelwert ($\bar{x}$) und die Standardabweichung (s) errechnet; aus diesen beiden Größen

läßt sich der Variationskoeffizient $V = \frac{s}{\bar{x}} \cdot 100 \%$ berechnen, der ein Maß für die methodische Genauigkeit darstellt. Während der Variationskoeffizient für die Serumlipasebestimmung nach Weber bei einem Normalserum relativ hoch war (26,8 %), betrug er bei einem pathologischen Serum nur 3,3 %. Weber (48) hatte an einem pathologischen Serum mit etwa gleich hoher Lipaseaktivität einen Variationskoeffizienten von $V = 3,6 \%$ gefunden. Die Standardabweichung, die im wesentlichen durch die Ungenauigkeit der Fettsäuretitration bedingt ist, ist in allen Aktivitätsbereichen der Lipase etwa gleich hoch, so daß mit steigendem Mittelwert ($\bar{x}$) der Variationskoeffizient abfällt. Die Lipasebestimmung nach Weber hatte einen wesentlich geringeren Variationskoeffizienten als die Methode der Fa. Haury, die an denselben Seren durchgeführt wurde. Diese Methode hat zwar den Vorteil der kürzeren Inkubationsdauer (1 Stunde), ist jedoch ungenauer und mit einem größeren Arbeitsaufwand verbunden als die Methode von Weber.

Der Variationskoeffizient für die Amylasebestimmung nach Smith und Roe lag bei dem Normalserum unter dem der Lipasebestimmung ($V = 13,1 \%$), beim pathologischen Serum aber etwas höher ($V = 5,1 \%$).

Wegen der relativ hohen methodischen Ungenauigkeit wurden alle weiteren Untersuchungen mit Doppelbestimmungen des Serums durchgeführt. Dadurch konnte der Variationskoeffizient beträchtlich gesenkt werden, und es wurde eine genügende Meßgenauigkeit erreicht.

Da unter Umständen einmal ein Serum nicht sofort gemessen werden kann, prüften wir die Haltbarkeit der Lipase und Amylase. Bei Aufbewahrung des Serums bei Zimmertemperatur blieb die Lipase- und Amylaseaktivität für 2 — 4 Tage unverändert; dann kam es zu einem Aktivitätsanstieg beider Enzyme. Tietz (46) fand ebenso wie Henry und Mitarbeiter (22) unter diesen Bedingungen eine Haltbarkeit der Serumlipase von mindestens einer Woche. Als Ursache für den dann erfolgenden Lipase-Anstieg wird von diesen Autoren eine bakterielle Verunreinigung des Serums diskutiert.

Für die Routine-Untersuchung ist wichtig, daß bei Aufbewahrung des Serums bei 4 ° C oder eingefroren eine genaue Bestimmung der Serumamylase und -lipase auch noch nach 10 Tagen möglich war. Anschließend erfolgte bei 4 ° C zunächst ein Anstieg, dann ein Abfall der Enzymaktivitäten. Beim eingefrorenen Serum kam es zum stetigen, langsamen Aktivitätsverlust.

Bei Normalpersonen traten zwar tageszeitliche Schwankungen im Serumlipasegehalt auf, jedoch erfolgten diese bei den einzelnen Versuchspersonen zu verschiedenen Tageszeiten, so daß sich daraus keine Gesetzmäßigkeit ablesen ließ. Insbesondere war kein Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme festzustellen, was mit den Untersuchungen anderer Autoren übereinstimmt (27, 29, 46).

Daß der Serumlipasespiegel nicht von der Nahrungsaufnahme abhängt, bestätigte sich auch bei drei Versuchspersonen, die eine sehr fettreiche Nahrung erhielten und bei denen unter diesen Bedingungen keine signifikante Änderung im Serumlipasegehalt auftrat (ebenso 20, 32). Das gleiche fanden wir im Tierversuch bei Ratten: zwischen Tieren, denen das Blut nach 18stündiger Nahrungskarenz abgenommen wurde, und Normaltieren fand sich kein signifikanter Unterschied. Aber auch Ratten, die nach 18stündiger Nahrungskarenz 2 ml Olivenöl intraduodenal injiziert bekamen, zeigten gegenüber Normaltieren keine höhere Lipaseaktivität, so daß auch durch diese Versuche die Unabhängigkeit des Serumlipasespiegels von der Nahrungsaufnahme und vom Fettgehalt der Nahrung bestätigt wurde.

Tidwell und Mitarbeiter (45) und Forell (19) beschrieben eine Resorption von Lipase im Darm; Avakian (2) zeigte das gleiche für das Chymotrypsin. In eigenen Versuchen konnten wir an sechs Normalpersonen keinen signifikanten Lipaseanstieg nach oraler Gabe von 1 g Schweinelipase feststellen. Um eine Inaktivierung der oral zugeführten Lipase durch die Magensäure auszuschließen, führten wir diesen Versuch ebenfalls bei zwei Patienten mit einer Anacidität durch; auch dabei erfolgte kein Lipaseanstieg. Dieser trat auch nicht bei zwei Patienten mit totaler Pankreatektomie und bei einem Patienten mit weitgehender exkretorischer Pankreasinsuffizienz auf. Bei diesen drei Patienten und einem weiteren mit einer exkretorischen Pankreasinsuffizienz bestand ferner kein signifikanter Unterschied zwischen den Lipasewerten mit und ohne Pankreassubstitution; jedoch lag die Lipase ohne Substitutionstherapie signifikant unter dem Mittelwert von Normalpersonen. Nach Absetzen der Pankreassubstitution kam es zwar bei den beiden pankreatektomierten Patienten wiederholt zum Abfall der Serumlipase, jedoch trat bei längerer und häufigerer Kontrolle bei beiden wieder ein spontaner Lipaseanstieg ein. Der Abfall der Lipase bis auf Null ist deshalb bei den ohnehin niedrigen Werten durch physiologische Schwankungen im Enzymspiegel zu erklären; er kann jedenfalls nicht eindeutig dem Absetzen der Substitutionstherapie zugeschrieben werden.

Im Tierversuch lag die Serumlipase nach intraduodenaler Injektion von Schweinelipase nicht höher als bei Kontrolltieren, denen nur physiologische Kochsalzlösung injiziert wurde. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Webster und Zieve (50). Da sowohl beim Menschen als auch beim Tier nach oraler Gabe von Lipase kein Anstieg der Serumlipase erfolgte und bei Patienten mit exkretorischer Pankreasinsuffizienz und mit totaler Pankreatektomie kein signifikanter Unterschied im Lipasespiegel mit und ohne Pankreassubstitution bestand, ergab sich kein Hinweis für eine Resorption von oral zugeführter Lipase. Dies bedeutet, daß die bei totaler Pankreatektomie gefundene Serumlipase eine körpereigene Lipase extrapankreatischen Ursprungs sein muß.

Die von uns an Studenten und an Patienten ohne gastrointestinale oder Nierenerkrankung ermittelten Normalwerte für die Lipase betragen 15 — 150 IE und liegen damit über den von Weber (48) angegebenen Werten von 20 — 136 IE. Als eindeutig pathologisch sahen wir erst Werte über 200 IE an. Die normalen Amylasewerte betragen

10 — 200 SRE. Von Kirshen und Mitarbeitern (24) wurde als obere Grenze 191 SRE angegeben.

Nach Sekretin- und Pankreozyminreiz erfolgte bei den 25 Normalpersonen kein signifikanter Anstieg der Enzymaktivitäten, und der Normalbereich wurde nicht überschritten (ebenso bei 5, 27, 52), so daß auch für die Provokationstests als obere Grenze der Serumlipase 150 IE und bei der Serumamylase 200 SRE anzusehen ist. Werden diese Werte überschritten, so ist der Testausfall pathologisch, wenn aber die Enzymaktivität nur sehr gering über diesen Grenzwerten liegt und es nach der Pankreasstimulation nicht zu einem deutlichen Enzymanstieg kam, bezeichneten wir den Testausfall als fraglich.

Zwischen dem Pankreozymin- und Sekretintest bestand bei den Normalpersonen im Enzymverhalten kein signifikanter Unterschied. Ebenso wie bei den Nüchternwerten ließen sich auch nach Reiz keine unterschiedlichen Enzymaktivitäten bei beiden Geschlechtern feststellen.

b) Pankreaserkrankungen

Bei akuter Pankreatitis fanden wir bei allen 20 Patienten zum Zeitpunkt der ersten Serumuntersuchung, der allerdings oft recht spät im Krankheitsverlauf lag, eine erhöhte Lipaseaktivität. Zu einem gleichen Ergebnis kamen Ticktin und Mitarbeiter (44) und die Arbeitsgruppe um Tietz (46). Die Serumamylase dagegen war bei uns nur in 11 von 17 Fällen erhöht; bei Weber und Wegmann (49) sogar nur in 24,9 % der Fälle.

Vom Tag der Erstuntersuchung an gerechnet, kehrte die Serumlipase bei 12 Patienten, bei denen eine kontinuierliche Kontrolle der Serumenzyme erfolgte, nach durchschnittlich 13,5 Tagen zur Norm zurück, während dies für die Serumamylase bereits nach 10,3 Tagen der Fall war. Die Lipase ist demnach bei der akuten Pankreatitis wesentlich häufiger (27, 46) und länger (9, 23, 46) erhöht als die Amylase. Wie sich an einzelnen Krankheitsverläufen zeigen ließ, hinkt die Lipase sowohl im Anstieg als auch im Abfall hinter der Amylase her. Aus diesem Grund erscheint ihre Bestimmung besonders in der abklingenden Phase der akuten Pankreatitis wertvoll, da in diesen Fällen die Amylase bereits normal sein kann. Die Amylaseerhöhung ist unter Umständen so flüchtig, daß sie überhaupt nicht erfaßt wird (46, 48), so daß dann der Nachweis einer akuten Pankreatitis laborchemisch nur aufgrund der Lipasebestimmung erfolgen kann.

Von vier Provokationstests, die im Anschluß an eine akute Pankreatitis durchgeführt wurden, fiel einer normal aus, einer erbrachte ein fragliches Ergebnis, und zwei Tests waren pathologisch, wovon bei dem einen jedoch auch der Nüchternwert bereits erhöht war. Unter Umständen lassen sich daher auch nach Normalisierung der Serumenzyme mit den Provokationstests noch geringe entzündliche Veränderungen am Pankreas nachweisen, was andere Autoren (5, 23, 27) ebenfalls gefunden hatten.

Ein akuter Schub einer chronischen Pankreatitis unterscheidet sich im Verhalten der Serumenzyme nicht von einer akuten Pankreatitis. Auch in diesen Fällen kann ein sehr hoher Enzymanstieg erfolgen. Nach Abklingen des akuten Schubs kehren die Enzymwerte jedoch zur Norm zurück. Pathologische Serumenzymwerte lassen sich dann nur durch Pankreasstimulation erreichen.

Zwölf Patienten, bei denen wegen Verdachts auf eine chronische Pankreatitis ein Provokationstest durchgeführt werden sollte, da an den vorhergehenden Tagen die Serumenzyme normal gewesen waren, hatten am Testtag bereits erhöhte Lipasewerte im Nüchternblut; bei vier von neun Patienten dieser Gruppe war auch die Amylase erhöht. In diesen Fällen, bei denen eine Pankreasstimulation natürlich unnötig gewesen wäre, erfolgte nur bei einem Teil der Patienten ein weiterer Enzymanstieg.

Von 20 Provokationstests mit normalen Nüchternwerten, die wir bei Patienten mit gesicherter chronischer Pankreatitis durchführten, fielen insgesamt 12 Tests (60 %) pathologisch aus: 4 von 9 Pankreozymin- und 8 von 11 Sekretintests. Wir erhielten somit mehr positive Testergebnisse als andere Autoren, die ebenfalls Pankreozymin und Sekretin, teilweise auch in Kombination, zur Pankreasstimulation benutzten (5, 7, 37, 42). Die Serumamylase war nur bei 2 Pankreozymin- und bei 6 Sekretintests (dabei in einem Fall nur sehr gering) erhöht. Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Veröffentlichungen überein (5, 24, 37). Die größere Anzahl positiver Testresultate bei unseren Untersuchungen dürfte deshalb auf die Lipasebestimmung zurückzuführen sein, die von den anderen Autoren nicht oder mit unzureichenden Methoden durchgeführt wurde. In Übereinstimmung mit der Arbeitsgruppe um Burton (5) fanden wir Amylaseerhöhungen nur, wenn auch die Lipase erhöht war. Wie schon bei der akuten war auch bei der chronischen Pankreatitis die Bestimmung der Serumlipase wertvoller als die der Amylase. Ob der Sekretintest zu mehr positiven Resultaten

führt als der Pankreozymin-test, läßt sich wegen der relativ geringen Anzahl an Tests in jeder der beiden Gruppen nicht sicher entscheiden. Der Enzymanstieg war jedoch nach beiden Stimulationen nicht signifikant verschieden.

Wie die Arbeitsgruppe um Fitzgerald (18) feststellte, kommen bei Diabetikern gehäuft fortgeschrittene chronische Pankreatitiden vor. Bei diesen Patienten ist jedoch aus Mangel an funktionstüchtigem Parenchym ein geringerer Prozentsatz positiver Provokationstests zu erwarten (7). Bei unseren Untersuchungen fanden wir bei allen vier Patienten, die neben ihrer chronischen Pankreatitis auch einen latenten oder manifesten Diabetes hatten, einen normalen Provokationstest. Zu einem ähnlichen Resultat kamen Burton und Mitarbeiter (5) bei Patienten mit einem pathologischen Glucose-Toleranz-Test. Der Wert der Provokationstests steigt demnach bei Patienten ohne latenten oder manifesten Diabetes (bei uns waren bei diesen Patienten 12 von 16 Tests pathologisch); andererseits haben Diabetiker gehäuft falsch negative Testergebnisse. Bei Verdacht auf eine chronische Pankreatitis sollte deshalb vor Durchführung der Provokationstests nach einem Diabetes mellitus gefahndet werden.

Eine ablehnende Haltung gegenüber den Provokationstests, wie Dreiling (15, 16) sie übte, erscheint uns, wie auch anderen Autoren (5, 18, 27, 28, 29, 40), heute wegen der besseren Möglichkeiten der Pankreasstimulation und der einfacheren Bestimmung der Serumlipase nicht mehr gerechtfertigt. Bei negativem Testausfall muß jedoch eine exkretorische Pankreasinsuffizienz mit weitgehendem Verlust stimulierbaren Parenchyms ausgeschlossen werden (z. B. durch fraktionierte Duodenalsaftuntersuchung).

Von 7 Patienten mit nachgewiesenem Pankreascarcinom war bei 4 bereits bei einmaliger Serumuntersuchung eine Lipaseerhöhung festzustellen, während die Amylase in allen Fällen normal war. Zu ähnlichen Resultaten kamen andere Autoren (9, 23, 43, 49). Von vier Provokationstests fiel nur einer pathologisch aus; aber auch bei diesem war bereits die Lipase im Nüchternblut erhöht. Im Gegensatz zu Burton und Mitarbeitern (5) bewährten sich bei uns die Provokationstests also zur Diagnose eines Pankreascarcinoms nicht; jedoch bringt die einfache Serumlipase-Bestimmung bereits bei einem Teil der Patienten pathologische Werte. Eine Entscheidung, ob eine entzündliche oder eine tumoröse Pankreasveränderung vorliegt, kann dadurch jedoch nicht getroffen werden (12, 23).

Bei vier Patienten mit ausgeprägter exkretorischer Pankreasinsuffizienz lagen die Lipasewerte im Serum signifikant unter denen von Normalpersonen. Nach Pankreasstimulation erfolgte in keinem Fall ein pathologischer Enzymanstieg. Ist es deshalb im Gefolge einer chronischen Pankreatitis bereits zu einer stärkeren exkretorischen Pankreasinsuffizienz gekommen, fallen die Provokationstests normal aus, wodurch deren Beurteilung erschwert wird.

Auch bei zwei Patienten mit totaler Pankreatektomie lag die Serumlipase signifikant niedriger als bei Normalpersonen; zwischen den Werten mit und ohne Pankreassubstitution bestand kein signifikanter Unterschied.

Von verschiedenen Autoren ist ein gehäuftes Zusammentreffen von Leber- und Pankreaserkrankungen beobachtet worden (5, 39, 47, 49); andere Autoren fanden bei Lebererkrankungen häufig eine Hyperlipasämie (8, 23). Drei von unseren 14 Patienten mit einer Virushepatitis hatten eine geringe Lipaseerhöhung, während die Serumamylase bei allen normal war. Bei zwei dieser drei Patienten sprachen auch andere Befunde (Stuhl- und Duodenalsaftuntersuchung, Coeliacographie) für eine Pankreopathie, während bei dem dritten nur ein bereits länger bestehender Diabetes mellitus auf die Bauchspeicheldrüse hинwies.

Einer von acht Patienten mit Fettleber, ein Alkoholiker, hatte einen pathologischen Pankreozymintest. Bei einem Patienten mit Lebercirrhose und Verdacht auf ein primäres Lebercarcinom mit Fernmetastasen war die Serumlipase leicht erhöht. In beiden Fällen konnte eine Pankreaserkrankung weder bewiesen noch ausgeschlossen werden.

Ob eine Lipaseerhöhung bei Lebererkrankungen erfolgen kann, ohne daß die Bauchspeicheldrüse mitbeteiligt ist, kann aus unseren Befunden nicht sicher entschieden werden. Deshalb sollten Lipaseerhöhungen bei Lebererkrankungen mit Vorsicht interpretiert werden.

Es ist allgemein bekannt, daß Pankreatitiden besonders bei Cholelithiasis auftreten (8, 49). Bei unseren Untersuchungen hatten 11 von 20 Patienten mit akuter und 6 von 29 Patienten mit chronischer Pankreatitis Gallensteine; jedoch hatte keine von sieben Patientinnen mit Cholelithiasis ohne klinischen Hinweis auf eine Pankreatitis eine Lipase- oder Amylaseerhöhung. Drei von den 20 Patienten mit akuter und ebenfalls drei von den 29 Patienten mit chronischer Pankreatitis hatten einen Verschußikterus; aber einer von sieben Patienten mit

Verschlußikterus ohne klinischen Hinweis auf eine Pankreatitis hatte eine erhöhte Serumlipase (Amylase normal). Bei vier Patienten mit Gallenblasenadenom bzw. -carcinom waren die Serumenzyme normal.

Nachgewiesene Pankreaserkrankungen sind demnach häufig auf ein Gallenwegsleiden zurückzuführen, während Gallenwegserkrankungen nur relativ selten mit einer Pankreatitis verbunden sind.

Erhöhte Lipasewerte fanden sich auch bei einem Patienten mit Periarteriitis nodosa und einem Patienten mit einer essentiellen Hyperlipämie.

Abschließend läßt sich feststellen, daß die Bestimmung der Serumlipase bei allen Arten von Pankreaserkrankungen bessere Ergebnisse liefert als die Amylasebestimmung. Die Methode nach Weber (48) ist einfach durchzuführen und liefert für die Klinik ausreichend genaue Werte. Die Provokationstests mit Sekretin und Pankreozymin sind zur Diagnostik chronischer Pankreatitiden wertvoll, jedoch muß bei negativem Ausfall trotz dringenden Verdachts auf eine Pankreaserkrankung eine exkretorische Pankreasinsuffizienz größeren Ausmaßes ausgeschlossen werden. Dazu können Stuhluntersuchungen, Glucose-Toleranztests und besonders die fraktionierte Duodenalsaftuntersuchung dienen, die man, da sie aufwendiger und für den Patienten unangenehmer ist, für diese Fälle reservieren kann. Für die Erkennung von Pankreascarcinomen sind die Provokationstests nicht geeignet.

VI. Zusammenfassung

Anhand der Untersuchungen an 265 Patienten wird der Wert der Serumlipase-Bestimmung nach Weber (48) und der Provokationstests mit Sekretin und Pankreozymin besprochen. Wir fanden:

1. Die Normalwerte für die Serumlipase lagen zwischen 15 und 150 IE, jedoch hatten vereinzelt auch gesunde Versuchspersonen höhere Werte, so daß wir erst Werte über 200 IE als eindeutig pathologisch ansahen.
2. Nach Sekretin- und Pankreozymin erfolgte bei Normalpersonen kein signifikanter Lipase- oder Amylaseanstieg im Serum, und der Normalbereich wurde nicht überschritten.
3. Beim Menschen und beim Versuchstier ließ sich keine Abhängigkeit der Serumlipase von der Nahrungsaufnahme und dem Fettgehalt der Nahrung feststellen; es erfolgte keine Resorption oral verabreichter Schweinelipase.
4. Bei der akuten Pankreatitis und dem akuten Schub der chronisch-rezidivierenden Pankreatitis fanden sich im Serum wesentlich häufiger erhöhte Lipase- als Amylasewerte. Die Amylasebestimmung nach Smith und Roe (38) erbrachte keinen zusätzlichen Nutzen zur Lipasebestimmung.
5. Von 20 Provokationstests, die bei gesicherter chronischer Pankreatitis zum Zeitpunkt normaler Serumenzym-Aktivitäten durchgeführt wurden, fielen 12 Tests pathologisch aus. Bei weitgehender exkretorischer Pankreasinsuffizienz können die Provokationstests falsch negativ ausfallen. Diese Patienten haben häufig einen latenten oder manifesten Diabetes mellitus.
6. Bei Pankreascarcinomen war die Lipase meistens erhöht. Die Provokationstests erbrachten keine zusätzliche Information.
7. Erhöhte Lipasewerte traten manchmal bei Lebererkrankungen auf, wobei eine Mitbeteiligung des Pankreas nicht ausgeschlossen werden konnte. Ein großer Teil der Patienten mit akuter oder chronischer Pan-

kreatitis hatte eine Erkrankung der extrahepatischen Gallengänge; umgekehrt fanden wir bei Gallenwegserkrankungen nur relativ selten eine Pankreatitis.

Die Bestimmung der Serumlipase ist für die Diagnostik aller Pankreaserkrankungen und auch bei den Provokationstests wertvoller als die Bestimmung der Serumamylase. Für die Erkennung chronischer Pankreatitiden sind die Provokationstests mit Sekretin und Pankreozymin von großem Wert, jedoch muß eine exkretorische Pankreasinsuffizienz größeren Ausmaßes ausgeschlossen werden.

VII. Literaturverzeichnis

- (1) *Archard und Clerc:*
Compt. rend. Soc. biol. **53** (1901), 709
- (2) *Avakian, S.:*
Further studies on the absorption of chymotrypsin.
Clin. Pharm. Therap. **5** (1964), 712
- (3) *Bank, S., I. N. Marks, M. G. Moshal, G. Efron, R. Silber:*
The pancreatic-function test-method and normal values.
S. Afr. med. J. **37** (1963), 1061
- (4) *Bunch, L. D., and R. L. Emerson:*
Serum lipase determination (four-hour technic with olive oil substrate).
Clin. Chem. **2** (1956), 75
- (5) *Burton, P., E. M. Hammond, A. A. Harper, H. T. Howat, J. E. Scott, H. Valey:*
Serum amylase and serum lipase levels in man after administration of secretin and pancreozymin.
GUT **1** (1960), 125
- (6) *Cherry, J. S., and L. A. Crandall, jr.:*
The specificity of pancreatic lipase: its appearance in the blood after pancreatic injury.
Am. J. Physiol. **100** (1932), 266
- (7) *Chey, W. Y., H. Shay, O. F. Nielsen, S. H. Lorber:*
Evaluation of tests of pancreatic function in chronic pancreatic disease.
J. Am. Med. Ass. **201** (1967), 347
- (8) *Comfort, M. W.:*
Serum lipase: its diagnostic value.
Amer. J. Dig. Dis. **3** (1936), 817
- (9) *Comfort, M. W., and A. E. Osterberg:*
The value of determination of the concentration of serum lipase and serum amylase in the diagnosis of disease of the pancreas.
Proc. Mayo Clinic **15** (1940), 427

- (10) *Creutzfeld, W., u. R. Widmann:*
Untersuchungen über die Funktion des exokrinen Pankreas bei
Leber- und Gallenwegserkrankungen mit Hilfe des Mecholyl-
Äthertests.
Klin. Wschr. **34** (1956), 968
- (11) *Creutzfeld, W.:*
Funktionsdiagnostik bei Erkrankungen des exokrinen Pankreas.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **70** (1964), 781
- (12) *Creutzfeld, W.:*
Enzyme in Pathogenese und Diagnostik von Darm- und Pan-
kreaserkrankungen.
Regensburg Jb. ärztl. Fortbild. **12** (1964), 267
- (13) *Desnuelle, P., M. J. Constantin, J. Baldy:*
Technique potentiométrique pour la mesure de l'activité de la
lipase pancréatique.
Bull. soc. chim. biol. **37** (1955), 285
- (14) *Desnuelle, P.:*
Pancreatic lipase.
Advances in Enzymology **23** (1961), 129
- (15) *Dreiling, D. A., and A. Richman:*
Evaluation of provocative blood enzyme tests employed in dia-
gnosis of pancreatic disease.
Arch. Intern. Med. **94** (1954), 197
- (16) *Dreiling, D. A., and H. D. Janowitz:*
The laboratory diagnosis of pancreatic disease, the secretin test.
Am. J. Gastroenterology **28** (1957), 268
- (17) *Ferrando, R. J.:*
Preubas funcionales pancreaticas.
Monografia de Doctorado Facultad de Ciencias
Medicas, Buenos Aires, 1945
- (18) *Fitzgerald, O., P. Fitzgerald, J. Fennelly, J. P. Mc Mullin, S. J.
Boland:*
A clinical study of chronic pancreatitis
GUT **4** (1963), 193

- (19) *Forell, M. M.*:
Untersuchungen über den Lipasespiegel im Blut.
Gastroenterologia **96** (1961), 343
- (20) *Grossman, M. J., H. Greengard, A. C. Ivy*:
The effect of dietary composition on pancreatic enzymes.
Am. J. Physiol. **138** (1943), 676
- (21) *Harper, A. A., and H. S. Raper*:
Pancreozymin, a stimulant of the secretion of pancreatic enzymes in extracts of the small intestine.
J. Physiol. **102** (1943), 115
- (22) *Henry, R. J., C. Sobel, S. Berkman*:
On the determination of 'pancreatic lipase' in serum.
Clin. Chem. **3** (1957), 77
- (23) *Johnson, T. A., and H. L. Bockus*:
Diagnostic significance of determinations of serum lipase.
Arch. Intern. Med. **66** (1940), 62
- (24) *Kirshen, R., E. E. Gambill, H. L. Mason*:
Comparison of urinary and serum amylase values following pancreatic stimulation in patients with and without pancreatic disease.
Gastroenterology **48** (1965), 579
- (25) *Lagerlöf, H.*:
Normal esterases and pancreatic lipase in the blood: a study with new chemical methods.
Acta med. scand. **120** (1945), 407
- (26) *Lagerlöf, H.*:
Normal serum esterase and pancreatic lipase in disease of biliary ducts and pancreas.
Acta med. scand. **128** Suppl. 196 (1947), 399
- (27) *Lopusniak, M. S., and H. L. Bockus*:
Study of pancreatic serum enzymes following secretin injection in pancreatic affections.
Gastroenterology **16** (1950), 294

- (28) *Marks, J. N., and S. L. Tompsett:*
The diagnosis of pancreatic disease: with special reference to a test of pancreatic secretion utilizing both secretin and pancreozymin stimulation.
Quart. J. Med. **27** (1958), 431
- (29) *Mixter, G., jr., R. B. Pfeffer, J. W. Hinton:*
Serum amylase and lipase in the human. A study of their response to surgical stress.
Ann. Surg. **153** (1961), 781
- (30) *Overbeek, G. A.:*
Fat-splitting enzymes in blood.
Clin. chim. acta **2** (1957), 1
- (31) *Paganoni, O.:*
Die Serumlipase in der Pankreasdiagnostik.
Schweiz. Med. Wschr. **96** (1966), 50
- (32) *de Reuck, A. V. S., and M. P. Cameron:*
Ciba foundation symposium on the exocrine pancreas. Normal and abnormal functions.
J. & A. Churchill, London 1962
- (33) *Roe, J. H., and N. P. Goldstein:*
Studies of pancreatic function. II. The effect of injury to the pancreas or the liver upon the amylase and lipidase content of the blood.
J. Lab. Clin. Med. **28** (1942), 1334
- (34) *Roe, J. H., and R. E. Byler:*
Serum lipase determination using a one-hour period of hydrolysis.
Anal. Biochem. **6** (1963), 451
- (35) *Rona, P., u. L. Michaelis:*
Über Ester- und Fettsplaltung im Blut und im Serum.
Biochem. Z. **31** (1911), 345
- (36) *Sarda, L., et P. Desnuelle:*
Action de la lipase pancréatique sur les esters en émulsion.
Biochem. Biophys. Acta **30** (1958), 513

- (37) *Shay, H., D. C. H. Sun, W. Y. Chey, D. O'Leary:*
Practical pancreatic function profile for the diagnosis of chronic pancreatic disease.
Amer. J. Dig. Dis. **6** (1961), 142
- (38) *Smith, B. W., and J. H. Roe:*
A photometric method for the determination of α -amylase in blood and urine, with use of the starch-iodine color.
J. Biol. Chem. **179** (1949), 53
- (39) *Sobel, H. J., and J. D. Waye:*
Pancreatic changes in various types of cirrhosis in alcoholics.
Gastroenterology **45** (1963), 341
- (40) *Sun, D. C. H., and H. Shay:*
The combined study of serum enzymes and duodenal contents in the diagnosis of pancreatic disease.
Gastroenterology **38** (1960), 570
- (41) *Sun, D. C. H.:*
The use of pancreozymin-secretin test in the diagnosis of pancreatitis and tumors of the pancreas.
Gastroenterology **45** (1963), 203
- (42) *Sun, D. C. H.:*
Diagnostic tests for chronic pancreatic disease.
Arch. intern. Med. **115** (1965), 57
- (43) *Thompson, C. M., and L. R. Rodgers:*
Analysis of the autopsy records of 157 cases of carcinoma of the pancreas with particular reference to the incidence of thromboembolism.
Amer. J. Med. Sci. **223** (1952), 469
- (44) *Ticktin, H. E., N. P. Trujillo, Ph. F. Evans, J. H. Roe:*
Diagnostic value of a new serum lipase method.
Gastroenterology **48** (1965), 12
- (45) *Tidwell, H. C., J. C. Mc Pherson, W. T. Moore, J. Lon Pope, A. Freeman:*
Lipolytic activity in the blood after lipase ingestion.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. **116** (1964), 720

- (46) *Tietz, N. W., T. Borden, J. D. Stepleton:*
An improved method for the determination of lipase in serum.
Amer. J. Clin. Path. **31** (1959), 148
- (47) *Van Goidsenhoven, G. E., W. J. Henke, J. B. Vacca, W. A. Knight jr.:*
Pancreatic function in cirrhosis of the liver.
Amer. J. Dig. Dis. **8** (1963), 160
- (48) *Weber, H.:*
Mikromethode zur Bestimmung der Pankreaslipase im Serum.
Dtsch. med. Wschr. **90** (1965), 1170
- (49) *Weber, H., u. T. Wegmann:*
Der Nachweis von Pankreopathien durch Bestimmung der Serumlipase mit Hilfe einer neuen Mikromethode.
Dtsch. med. Wschr. **90** (1965), 1203
- (50) *Webster, P. D., and L. Zieve:*
Alterations in serum content of pancreatic enzymes.
New Engl. J. Med. **267** (1962), 604
- (51) *Willstätter, R., E. Waldschmidt-Leitz, F. Memmen:*
Bestimmung der pankreatischen Fettspaltung.
Ztschr. physiol. Chem. **125** (1923), 93
- (52) *Wirts, C. W., and W. T. Snape:*
Evaluation of pancreatic function tests.
J. Amer. Med. Ass. **145** (1951), 876

Herrn Prof. Dr. H.-A. *Kühn* danke ich sehr für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes sowie für die mir stets gewährte Unterstützung.

Ebenfalls danke ich ganz besonders Herrn Privatdozent Dr. H. *Kasper*, der mir mit Rat und freundlicher Anleitung stets helfend zur Seite stand.

Lebenslauf

Ich wurde am 21. November 1941 als Sohn des damaligen Regierungsrats Wilhelm Sommer und seiner Frau Minnie, geb. Haasenstrauch, in Bad Nauheim im Kreis Friedberg geboren. Meine ersten Lebensjahre verbrachte ich in Büdingen/Oberhessen. Nach dem Umzug meiner Eltern nach Kassel besuchte ich dort die Volksschule und anschließend das altsprachliche Friedrichs-Gymnasium, an dem ich am 6. März 1961 das Abitur bestand. Zum Sommersemester 1961 immatrikulierte ich mich an der medizinischen Fakultät der Justus Liebig-Universität Gießen, wo ich 1963 das Physikum und nach einem zweisemestrigen Zwischenaufenthalt an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg/Breisgau 1967 das Staatsexamen bestand. Meine Medizinalassistentenzeit begann ich an der Medizinischen Klinik Gießen; ab 1. August 1968 bin ich Medizinalassistent an der hiesigen Chirurgischen Universitätsklinik.

